WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6:

A61K 31/505, C07D 471/04, 487/04, A61K 31/52 // (C07D 471/04, 239:00, 221:00) (C07D 487/04, 239:00, 239:00) (11) International Publication Number:

WO 95/19774

A1

(43) International Publication Date:

27 July 1995 (27.07.95)

(21) International Application Number:

PCT/US95/00941

(22) International Filing Date:

23 January 1995 (23.01.95)

(30) Priority Data:

الم

186,735 186,745 358,351 25 January 1994 (25.01.94) US 25 January 1994 (25.01.94) US

23 December 1994 (23.12.94) US

(71) Applicant: WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors: BRIDGES, Alexander, James; 3301 Textile Road, Saline, MI 48176 (US). DENNY, William, Alexander; 165 Gossamer Drive, Pakuranga, Auckland (NZ). FRY, David; 3647 Textile Road, Ypsilanti, MI 48197 (US). KRAKER, Alan; 2515 Prairie Street, Ann Arbor, MI 48105 (US). MEYER, Robert; 5870 Warren Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). REWCASTLE, Gordon, William; 107 Grande Vue Road, Manurewa, Auckland (NZ). THOMPSON, Andrew, Mark; 2/13 Raihiri Road, Mount Eden, Auckland (NZ).

(74) Agents: RYAN, M., Andrea; Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US) et al. (81) Designated States: AM, AU, BG, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MD, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, UA, UZ, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Published

With international search report.

Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

(54) Title: BICYCLIC COMPOUNDS CAPABLE OF INHIBITING TYROSINE KINASES OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR FAMILY

(57) Abstract

Epidermal growth factor inhibitors of formula (1), where: at least one, and as many as three of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon, or any two contiguous positions in A-E taken together can be a single heteroatom, N, O or S, in which case one of the two remaining atoms must be carbon, and the other can be either carbon or nitrogen; X =

O, S, NH or NR⁷, such that R^{7} = lower alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4 carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon atoms); n = 0, 1, 2.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

| AT | Austria | GB | United Kingdom | MR | Mauritania |
|----|--------------------------|------|------------------------------|-----|---|
| | | | • | | *************************************** |
| AU | Australia | GE | Georgia | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GN | Guinea | NE | Niger |
| BE | Belgium | GR | Greece * | NL | Netherlands |
| BF | Burkina Faso | HU · | Hungary | NO | Norway |
| BG | Bulgaria | IE | Ireland | NZ | New Zealand |
| BJ | Benin | IT | Italy | PL. | Poland |
| BR | Brazil | JP | Japan | PT | Portugal |
| BY | Belarus | KE | Kenya | RO | Romania |
| CA | Canada | KG | Kyrgystan | RU | Russian Federation |
| CF | Central African Republic | KP | Democratic People's Republic | SD | Sudan |
| CG | Congo | | of Korea | SE | Sweden |
| CH | Switzerland | KR | Republic of Korea | SI | Slovenia |
| CI | Côte d'Ivoire | KZ | Kazakhstan | SK | Slovakia |
| CM | Cameroon | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CN | China | LK | Sri Lanka | TD | Chad |
| CS | Czechoslovakia | LU | Luxembourg | TG | Togo |
| CZ | Czech Republic | LV | Latvia | TJ | Tajikistan |
| DE | Germany | MC | Monaco | TT | Trinidad and Tobago |
| DK | Denmark | MD | Republic of Moldova | UA | Ukraine |
| ES | Spain | MG | Madagascar | US | United States of America |
| FI | Finland | ML | Mali | UZ | Uzbekistan |
| FR | France | MN | Mongolia | VN | Viet Nam |
| GA | Gabon | | | | |

BICYCLIC COMPOUNDS CAPABLE OF INHIBITING TYROSINE KINASES OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR FAMILY

Technical Field

The present invention relates to bicyclic heteroaromatic compounds which inhibit the epidermal growth factor receptor and related receptors and, in particular, their tyrosine kinase enzymic activity.

5

Background Art

10 Cancer is generally a disease of the intracellular signalling system, or signal transduction mechanism. Cells receive instructions from many extracellular sources, instructing them to either proliferate or not to proliferate. The purpose of the signal transduction system is to receive these and other signals at the cell surface, get them into the cell, and then pass the signals on to the nucleus, the cytoskeleton, and transport and protein synthesis machinery. The most common cause of cancer is a series of defects, either in these proteins, when they

15

20

25

30

are mutated, or in the regulation of the quantity of the protein in the cell such that it is over or under produced. Most often, there are key lesions in the cell which lead to a constitutive state whereby the cell nucleus receives a signal to proliferate, when this signal is not actually present. This can occur through a variety of mechanisms. Sometimes the cell may start to produce an authentic growth factor for its own receptors when it should not, the so-called autocrine loop mechanism. Mutations to the cell surface receptors, which usually signal into the cell by means of tyrosine kinases, can lead to activation of the kinase in the absence of ligand, and passing of a signal which is not really there. Alternatively, many surface kinases can be overexpressed on the cell surface leading to an inappropriately strong response to a weak signal. There are many levels inside the cell at which mutation or overexpression can lead to the same spurious signal arising in the cell, and there are many other kinds of signalling defect involved in cancer. This invention touches upon cancers which are driven by the three mechanisms just described, and which involve cell surface receptors of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase family (EGFR). This family consists of the EGF receptor (also known as Erb-B1), the Erb-B2 receptor, and its constituitively active oncoprotein mutant Neu, the Erb-B3 receptor and the Erb-B4 receptor. Additionally, other biological processes driven through members of the EGF family of receptors can also be treated by compounds of the invention described below.

-3-

The EGFR has as its two most important ligands Epidermal Growth Factor (EGF) and Transforming Growth Factor alpha (TGFalpha). The receptors appear to have only minor functions in adult humans, but are 5 apparently implicated in the disease process of a large portion of all cancers, especially colon and breast cancer. The closely related Erb-B2 Erb-B3 and Erb-B4 receptors have a family of Heregulins as their major ligands, and receptor overexpression and 10 mutation have been unequivocally demonstrated as the major risk factor in poor prognosis breast cancer. Additionally, it has been demonstrated that all four of the members of this family of receptors can form heterodimeric signalling complexes with other members of the family, and that this can lead to synergistic 15 transforming capacity if more than one member of the family is overexpressed in a malignancy. Overexpression of more than one family member has been shown to be relatively common in human malignancies.

The proliferative skin disease psoriasis has no good cure at present. It is often treated by anticancer agents such as methotrexate, which have very serious side effects, and which are not very effective at the toxicity-limited doses which have to be used. It is believed that TGFalpha is the major growth factor overproduced in psoriasis, since 50% of transgenic mice which overexpress TGF alpha develop psoriasis. This suggests that a good inhibitor of EGFR signalling could be used as an antipsoriatic agent, preferably, but not necessarily, by topical dosing.

EGF is a potent mitogen for renal tubule Fourfold increases in both EGF urinary cells. secretion and EGF mRNA have been noted in mice with early stage streptozoicin-induced diabetes. addition increased expression of the EGFR has been noted in patients with proliferative glomerulonephritis (Roychaudhury et al. Pathology 1993, 25, 327). The compounds of the current invention should be useful in treating both proliferative glomerulonephritis and diabetes-induced renal disease.

5

10

20

25

30

Chronic pancreatitis in patients has been reported to correlate with large increases in expression for both EGFR and TGF alpha. Gut 1994, 35, 1468). In patients showing a more 15 severe form of the disease, typified by an enlargement of the head of the pancreas, there was also shown to be overexpression of the erb-B2 receptor (Friess et al. Ann. Surg. 1994, 220, 183). The compounds of the current invention should prove useful in the treatment of pancreatitis.

In the processes of blastocyte maturation, blastocyte implantation into the uterine endometrium, and other periimplantation events, uterine tissues produce EGF and TGF alpha (Taga Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1992, 44, 939), have elevated levels of EGFR (Brown et al. Endocrinology, 1989, 124, 2882), and may well be induced to produce heparin-binding EGF by the proximity of the developing, but not arrested, blastocyte (Das et al. Development 1994, 120, 1071). In turn the blastocyte has quite a high level of TGF alpha and EGFR expression (Adamson Mol. Reprod. Dev.

1990, 27, 16). Surgical removal of the submandibular glands, the major site of EGF secretion in the body, and treatment with anti-EGFR monoclonal antibodies both greatly reduce fertility in mice (Tsutsumi et al. J. Endocrinology 1993, 138, 437), by reducing successful blastocyte implantation. Therefore, compounds of the current invention should prove to have useful contraceptive properties.

5

20

published May 14, 1992 and WO92/14716 published
September 3, 1992 describe 2,4-diaminoquinazoline as potentiators of chemotherapeutic agents in the treatment of cancer.

published application No. W092/20642

published November 26, 1992 discloses bismono- and bicyclic aryl and heteroaryl compounds which inhibit EGF and/or PDGF receptor tyrosine kinase.

It is an object of the present invention to inhibit the mitogenic effects of epidermal growth factor utilizing an effective amount of bicyclic pyrimidine derivatives, in particular fused heterocyclic pyrimidine derivatives.

It is another object of the present invention to describe bicyclic pyrimidine derivatives, in particular fused heterocyclic pyrimidine derivatives, as inhibitors of the EGF, Erb-B2 and Erb-B4 receptor tyrosine kinases.

It is yet another object of the present invention to describe bicyclic pyrimidine derivatives,

5

10

15

20

25

-6-

in particular fused heterocyclic pyrimidine derivatives, that are useful at low dosages as inhibitors of EGF-induced mitogenesis. This therefore leads to a further object of compounds having extremely low cytotoxicity.

It is a further object of the present invention to describe bicyclic pyrimidine derivatives, in particular fused heterocyclic pyrimidine derivatives, that are useful in suppressing tumors, especially breast cancers, where mitogenesis is heavily driven by EGFR family members.

It is another object of the present invention to describe bicyclic pyrimidine derivatives, in particular fused heterocyclic pyrimidine derivatives, that have utility as chronic therapy as inhibitors of EGF-induced responses.

It is another object of the current invention to describe bicyclic pyrimidine derivatives, in particular fused heterocyclic pyrimidine derivatives, that have utility as therapeutic agents against proliferative overgrowth diseases, including but not limited to, synovial pannus invasion in arthritis, vascular restenosis, psoriasis and angiogenesis. The compounds disclosed herein also are useful to treat pancreatitis and kidney disease and as a contraceptive agent.

Summary of the Invention

Described is a method to inhibit epidermal growth factor by treating, with an effective

inhibiting amount, a mammal, in need thereof, a compound of Formula I:

Formula I

wherein at least one, and as many as three

of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s)
carbon, or any two contiguous positions in A-E taken
together can be a single heteroatom, N, O or S, in
which case one of the two remaining atoms must be
carbon, and the other can be either carbon or
nitrogen;

X = 0, S, NH or NR⁷, such that R⁷ = lower alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4 carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon atoms);

n = 0, 1, 2;

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if n=2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4 carbon atoms) on either linking carbon atom;

R² is lower alkyl (1-4 carbon atoms),

cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4
carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro,
halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower
perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower
acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower
mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or

dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl, lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(0)R), cyano, lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcycloalkyl 5 (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido 10 (-C(O)-NH₂), lower mono or dialkylcarboxamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8 carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon 15 atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two R^2 taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, 20

morpholino or thiomorpholino ring; and

m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl,

benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl, 25 isoquinolinyl and quinazolinyl;

> R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are independently, not present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-OC(O)OR)

10

15

where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or cycloalkyl of 3-8 carbon atoms;

or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms);

lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino, N'-lower alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (1-4 carbon atoms), hydroxylamino, lower O-alkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);

or any two of R³-R⁶ taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring;

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in R³-R⁶ which contain such a moiety can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, N-

pyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or Npiperazino groups;

if one or more of A through E are N, then any of $R^3\text{-}R^6$ on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH; and

if any of the substituents R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 or R^6 contain chiral centers, or in the case of R^1 create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included.

Described also is a method to inhibit epidermal growth factor by treating, with an effective inhibiting amount, a mammal, in need thereof, a compound of Formula II:

5 Formula II

wherein

15

Ar, n, m, R_1 - R_7 and X are the same as in Formula I;

R⁸ is alkyl of from 1-4 carbon atoms or amino or mono or dilower alkyl (1-4 carbon atoms) amino.

The invention is also applicable to the compositions of Formulae I and II with the proviso that at least one of the R³-R⁶ substituents must be taken singly as a substituent other than hydrogen, halo, lower alkyl (1-4 carbon atoms) or lower alkoxy (1-4 carbon atoms), and with the proviso that A, B, D and E must all be taken singly as carbon or nitrogen atoms.

Brief Description Of The Drawings

FIGURE 1 is an effect of Examples 6 and 7 on EGF receptor autophosphorylation in A431 human epidermoid carcinoma;

-11-

FIGURE 2 is an effect of Example 8 on EGF receptor autophosphorylation in A431 human epidermoid carcinoma;

FIGURE 3 is a time course for the inhibition of EGF receptor autophosphorylation in A431 by Example 27;

FIGURE 4 is an effect of Example 27 on EGF receptor autophosphorylation in A431 cells;

FIGURE 5 is an inhibition of EGF receptor

autophosphorylation in A431 human epidermoid carcinoma
by Example 40;

FIGURE 6 is an effect of Example 40 on growth factor-mediated tyrosine phosphorylation in Swiss 3T3:

FIGURE 7 is an effect of Example 40 on growth factor dependent expression of c-jun mRNA in Swiss 3T3 mouse fibroblasts;

FIGURE 8 is an effect of Example 40 on growth factor mediated expression of p39c-jun;

FIGURE 9 is an effect of Example 59 of EGF receptor autophosphorylation in A431 human epidermoid carcinoma;

25

FIGURE 10 is an effect of Example 60 on EGF receptor autophosphorylation in A431 human epidermoid carcinoma:

FIGURE 11 is an effect of Example 61 on EGF receptor autophosphorylation in A431 human epidermoid carcinoma;

FIGURE 12 is an effect of Example 70 on EGF receptor autophosphorylation in A431 human epidermoid carcinoma;

FIGURE 13 is a chart showing an inhibition of EGF receptor tyrosine kinase by Example 27;

FIGURE 14 is a graph showing an effect of
Example 40 on growth factor-mediated mitogenesis in
Swiss 3T3 murine fibroblasts:

FIGURE 15 is a photograph of an NIH 3T3 mouse fibroblast line, transfected with the human EGFR gene showing a normal flattened morphology;

15 FIGURE 16 is a photograph of the same cell line treated with 100 ng/mL of EGF showing a typical spindly transformed morphology; and

FIGURE 17 is a photograph of the same cell line in the presence of both 100 ng/mL of EGF and 5 μm of Example 27 showing the morphology reverted from the transformed type back to the normal type.

Description of Preferred Embodiments

A preferred form of the invention has X
 NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic
 ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon,

with A nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one lower alkoxy or halogen.

2. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one amino.

5

- 3. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the

 10 aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one lower mono or dialkylamino.
- 4. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one hydrazino.
- 5. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the

 20 aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R¹ or R⁴ H, with the other one lower alkyl.
- 6. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the

 25 aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R³ and R⁴ lower alkoxy.
 - 7. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the

aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and \mathbb{R}^3 and \mathbb{R}^4 lower alkyl.

- 8. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen, and R^3 or R^4 amino, with the other one lower alkoxy.
- 9. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen, and R³ or R⁴ lower mono or dialkylamino, with the other one lower alkoxy.
- 10. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the

 aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R³ lower mono or dialkylamino, with R⁴ hydroxy.

A suitable ring structure for groups 1-10 is:

carbon, with A nitrogen, and R³ and R⁴ taken together are dioxymethylene, dioxyethylene, 2,3-fused piperazine, 2,3-fused morpholine or 2,3-fused thiomorpholine. Suitable ring structures are:

- 12. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R^4 lower alkoxy or halogen.
- 13. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R^4 amino.
- 14. Another preferred form of the invention

 15 has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the

 aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E

 carbon, with B nitrogen and R⁴ lower mono or

 dialkylamino.
- 15. Another preferred form of the invention 20 has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the

WO 95/19774

5

-16-

aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R^4 hydrazino.

16. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, C & E carbon, with B nitrogen and R^4 lower alkyl.

A suitable ring structure for groups 12-16 is:

- 17. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 lower alkoxy or halogen.
- 18. Another preferred form of the invention

 15 has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the

 aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E

 carbon, with D nitrogen and R³ amino.
- 19. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the

 20 aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R³ lower mono or dialkylamino.

20

20. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 hydrazino.

21. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 lower alkyl.

A suitable ring structure for groups 17-21 10 is:

- 22. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B) & D carbon, with E nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one lower alkoxy.
- 23. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one amino.
- 24. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the

aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one lower mono or dialkylamino.

- 25. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one hydrazino.
- 26. Another preferred form of the invention

 10 has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the
 aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D
 carbon, with E nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other
 one lower alkyl.
- 27. Another preferred form of the invention 15 has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R³ and R⁴ lower alkoxy.
- 28. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R^3 and R^4 lower alkyl.
 - 29. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen, and R^3 or R^4 amino, with the other one lower alkoxy.
 - 30. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the

15

is:

aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen, and R^3 or R^4 lower mono or dialkylamino, with the other one lower alkoxy.

31. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R⁴ lower mono or dialkylamino, with R³ hydroxy.

A suitable ring structure for groups 22-31

- 32. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen, and R^3 and R^4 taken together are dioxymethylene, dioxyethylene, 2,3-fused piperazine, 2,3-fused morpholine or 2,3-fused thiomorpholine.
- 33. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A & D carbon, with B and E nitrogen and R4 lower alkoxy.

- 34. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A & D carbon, with B and E nitrogen and R⁴ lower mono or dialkylamino.
- 35. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A & D carbon, with B and E nitrogen and R⁴ amino.
- 36. Another preferred form of the invention 10 has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A & D carbon, with B and E nitrogen and R⁴ hydrazino.

A suitable ring structure for groups 33-36 is:

- 37. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B & D carbon, with A and E nitrogen and R^3 and R^4 lower alkoxy.
- 38. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B & D carbon, with A and E nitrogen and R^3 and R^4 lower mono or dialkylamino.

10

39. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B & D carbon, with A and E nitrogen and R^3 or R^4 lower alkoxy, with the other lower mono or dialkylamino.

40. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B & D carbon, with A and E nitrogen and R^3 and R^4 taken together are ethylenedioxy, 2,3-fused piperazine, 2,3-fused morpholine or 2,3-fused thiomorpholine.

A suitable ring structure for groups 37-40 is:

- has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a sulfur atom, with D & E carbon, or A & B are carbon with D and E taken together as a sulfur atom, with R⁴ or R³ H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.
 - 42. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the

WO 95/19774

5

10

aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are an oxygen atom, with D & E carbon, or A & B are carbon with D and E taken together as an oxygen atom, with R4 or R3 H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

- 43. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a nitrogen atom, with D & E carbon, or A & B are carbon with D and E taken together as a nitrogen atom, with R⁴ or R³ H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.
- 15

 44. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a sulfur atom with D carbon and E nitrogen, or D and E taken together are a sulfur atom, and A is nitrogen and B is carbon, with R^{3/4} H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.
- 45. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the

 25 aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are an oxygen atom with D carbon and E nitrogen, or D and E taken together are an oxygen atom, and A is nitrogen and B is carbon, with R^{3/4} H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

5

-23-

46. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A and B taken together are a nitrogen atom, and D is carbon and E is nitrogen, with $R^{3/6}$ H, or lower alkyl, and R^4 H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

- 47. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the

 10 aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are an oxygen atom with D nitrogen and E carbon, or A and B taken together are a carbon atom with D nitrogen and E oxygen, with R^{3/6} H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.
- 48. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a sulfur atom with D nitrogen and E carbon, or A and B taken together are a carbon atom with D nitrogen and E sulfur, with R^{3/6} H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.
- has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a nitrogen atom with D nitrogen and E carbon, or A and B taken together are a carbon atom with D and E nitrogen atoms, with R^{3/6} H or lower alkyl if on nitrogen, or H, lower alkyl,

-24-

lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino if on carbon.

Other suitable ring structures are:

Where Z = nitrogen, oxygen or sulfur

The compounds of the present invention are prepared according to a number of alternative reaction sequences.

Preparative Routes to Compounds of the Invention

Scheme 1 - Route for Preferred Groups 1-5, R4 = H

10

15

20

25

Displacement of the 2-chloro of 2,6dichloro-3-nitropyridine is carried out by cuprous cyanide in NMP. Displacement of the second chlorine of this nitrile by fluoride at this step can be advantageous. This is followed by a mild reduction of the nitro group, under conditions where the halogen is not hydrogenolysed. Hydrolysis of the nitrile followed by orthoformate cyclization, and Vilsmeiertype chlorination will give the dihalopyridopyrimidine. Displacement of the more reactive 4-chlorine with an appropriate amine is followed by displacement of the 6-halogen with the appropriate nucleophile, ammonia, lower alkylamine, hydrazine, methoxide, to form the final products. (NMP is a solvent, N-methyl-2-pyrrolidone).

- 1. A preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one lower alkoxy or halogen.
- 2. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one amino.

5

25

- 3. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one lower mono or dialkylamino.
- 4. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one hydrazino.
 - 5. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one lower alkyl.

Scheme 2 - Route to Preferred Groups 1-5, R3 = H

Displacement of chlorine from 2-chloro-3,5dinitropyridine is accomplished with CuCN in NMP.

10

15

Reduction of the nitro groups to amines is followed by hydrolysis of the nitrile to an amide. This is cyclized to the pyrimidone with orthoformate, which is converted to the chloride by POCl, or possibly turned into the thiomethyl derivative by treatment with phosphorus pentasulfide followed by MeI and a mild base. Displacement with the appropriate amine gives the desired 7-amino compound. The amine functionality can be reductively alkylated or activated by diazotisation of the amino group under acidic or basic conditions, followed by a reduction to the hydrazide, or conversion into a lower alkyl ether, or to a halogen followed by a cuprate or Stille coupling by methods familiar to those skilled in the art. Alternatively, the amine can be reductively aminated, or acylated and reduced to form the alkylamino side chain.

Scheme 3 - Route to Preferred Groups 6 and 8-10 where R4 = RO

20 The known metalation of 2,6-difluoropyridine is exploited twice. LDA treatment followed by a borate/hydrogen peroxide introduces the 3-hydroxy substituent. If the pyridine undergoes the 2nd metalation at the 4 position, the alcohol can be 25 protected as a TIPS (triisopropyl silyl) ether, which will force the second metalation to the 5-position. Alternative nitrations may be used, such as converting the lithium intermediate to a stannane and treatment with tetranitromethane, or the use of NO2BF4 (nitronium. 30 tetrafluoroborate). The C, displacement may be effected by cuprous cyanide or other sources of cyanide ion. After nitrile hydrolysis and nitro group reduction, ethyl orthoformate may be used instead of

5

10

formamide for the cyclization, and it may be that some cyclizations will require displacement of F by MeS prior to the reaction. The 4-position is activated by chlorination, and the sidechain amine is then introduced. The final displacement can be by alkoxide or amine nucleophiles to generate the various dialkoxy and amino-alkoxy species, and the appropriate use of R can allow the 7-hydroxyl group to be unmasked at the end of the synthesis. (LDA means lithium diisopropyl amide).

- 6. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R^3 and R^4 lower alkoxy.
- 8. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen, and R³ or R⁴ amino, with the other one lower alkoxy.
- 9. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen, and R³ or R⁴ lower mono or dialkylamino, with the other one lower alkoxy.
- 25 10. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R^3 lower mono or dialkylamino, with R^4 hydroxy.

-28-

Scheme 4 - Route to Preferred Group 7

5

10

20

25

Use of the 6-alkylquinaldic acid followed by ionic bromination under forcing conditions gives an anhydride, which is opened with ammonia, recyclized to the imide, and then the Hoffman degradation occurs at the less active carbonyl. Cyclization and ring side chain addition in the normal manner is followed by a Stille coupling to introduce the R⁴ alkyl group. At this step alkenyl or aryl substituents could also be introduced using this coupling technology.

7. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R^3 and R^4 lower alkyl.

15 Scheme 5 - Route to Preferred Groups 8, 9, R3 = OR

Dinitration of 2,6-dihydroxypyridine is followed by conversion to the very reactive dichlorocompound. The dinitrodichloropyridine is singly displaced by cuprous cyanide in NMP, and then the compound is reduced under mild conditions to the diamine. The nitrile is hydrolysed to the amide, which can then be cyclized to the pyridopyrimidone, which is 4-chlorinated in the usual fashion. Displacement of the more reactive chlorine with the 4-sidechain is followed by displacement of the 6-chlorine with alkoxid. For group 9, the amine should be alkylated appropriately by methods familiar to one skilled in the art.

10

15

Scheme 6 - Route to Preferred Group 11

Compounds of preferred group 11 are specialized cases of preferred groups 6, 8, 9 and 10, where R³ and R⁴ are cyclized together. They can be made using the same routes as those described for the preferred groups, with minor modifications, which will be obvious to one skilled in the art. For example vicinally substituted alkoxy amino compounds can be dealkylated, and the corresponding vicinal aminoalcohols can be bisalkylated with an appropriate dihaloalkane.

11. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen, and R^3 and R^4 taken together are dioxymethylene, dioxyethylene, 2,3-fused piperazine, 2,3-fused morpholine or 2,3-fused thiomorpholine.

Scheme 7 - Route for Preferred Groups 12-16

2,4-Diamino-5-cyanopyridine can be cyclized directly to many 4-benzylaminopyridopyrimidine derivatives by treatment with the benzylamine and formic acid at high temperature. For less nucleophilic amines 2,4-diamino-5-cyanopyridine is converted via ethyl orthoformate/acetic anhydride treatment, followed by cyclization with hydrosulfide ion in anhydrous conditions, to give 7-amino-4-thiono-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidine. S-Alkylation and displacement with an appropriate amine gives the desired product. If R⁴ is not amino, the amine can be

acylated, or reductively alkylated. Alternatively 2,4-diamino-5-cyanopyridine can be hydrolysed to the corresponding amide, and this species can be cyclized to 7-amino-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidine with orthoformate. Diazotization of the 7-amine and replacement with fluorine allows for introduction of other amine and alkoxide nucleophiles at the end of the synthesis after the C4 substituent has been introduced in the usual manner. Diazotization and replacement of the amine with bromide allows for Stille couplings at the 7-position.

5

10

25

- 12. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R⁴ lower alkoxy or halogen.
- 13. Another preferred form of the invention
 has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the
 aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E
 20 carbon, with B nitrogen and R⁴ amino.
 - 14. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R^4 lower mono or dialkylamino.
 - 15. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R^4 hydrazino.

30

16. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, C & E carbon, with B nitrogen and R^4 lower alkyl.

5 Scheme 8 - Route for Preferred Groups 17-21

- 2-Chloro-5-nitropyridine is converted to the corresponding 2-fluorocompound by KF in DMSO. Reduction of the nitro group followed by treatment with Boc anhydride gives the Bocamino derivative, 10 which can be metalated and carboxylated at the 4position. Removal of the Boc with TFA and cyclization of the pyrimidone ring with formamide gives 6-fluoro-4-oxo-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidine. This is 4chlorinated in the usual manner and the 4-sidechain is 15 introduced via displacement with an appropriate amine. Displacement of the 6-fluorine with appropriate nucleophiles leads to various different final products. If the fluorine is displaced by thiomethoxide, that in turn can be displaced by alkyl 20 groups in Ni-catalyzed Grignard displacements.
 - 17. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 lower alkoxy or halogen.
 - 18. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 amino.

- 19. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 lower mono or dialkylamino.
- 20. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 hydrazino.
- 21. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R³ lower alkyl.

Scheme 9 - Route to Preferred Groups 22-26, R4 = H

- 15 Nitration of 2-methoxynicotinic acid is followed by displacement of the activated methoxy group and cyclization of the pyrimidone ring, possibly all in one step with formamidine, or alternatively in two steps with ammonia followed by cyclization with a formamide equivalent. The carbonyl is converted to 20 the chloride and displaced with the sidechain in the usual fashion, and the nitro group is then selectively reduced to amino. This can be alkylated, acylated or diazotized. The diazo compound can be converted to hydroxy or to the bromide or iodide, and these latter 25 can undergo a Stille coupling to introduce lower alkyl, alkenyl, aryl, etc. at R³.
 - 22. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the

aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one lower alkoxy.

- 23. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one amino.
- 24. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one lower mono or dialkylamino.
- 25. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one hydrazino.
- 26. Another preferred form of the invention 20 has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one lower alkyl.

Scheme 10 - Route to Preferred Groups 22-26, R3 = H

This route uses the known metalation and carboxylation of 2,6-difluoropyridine, followed by displacement of the 2-fluoro substituent. Cyclization of the pyrimidone ring with formamide, followed by

15

20

conversion of the carbonyl into chloride in a normal manner gives a chlorofluoropyridopyrimidine. The ar(alk)ylamino sidechain is introduced by displacement of the more reactive pyrimidine chlorine, and the R⁴ substituent is then introduced by fluoride displacement. The introduction of alkyl utilizes displacement of F by alkoxide, later ether cleavage to the pyridone, O-triflation and Stille coupling.

Scheme 11 Route to Preferred Groups 27 and 29-31, R³ = RO

This scheme relies on the metalation of 2,6-difluoropyridine similarly to scheme 10. The first metalation is used to introduce oxygen, and the second to introduce the carboxylic acid. If required to force the second metalation to the 5-position the oxygen may be protected as the very bulky TIPS ether, and stronger bases than LDA may be required. Ammonia is introduced at the 2-position under high temperature and pressure, and the pyridone ring is cyclized, and activated at the 4-position in the usual manner and then displaced with the 4-position sidechain. Displacement of the 7-fluoro substituent with an appropriate nucleophile, followed by conversions as described in previous schemes finishes the synthesis.

- 27. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R^3 and R^4 lower alkoxy.
- 29. Another preferred form of the invention 30 has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D

-35-

carbon, with E nitrogen, and R³ or R⁴ amino, with the other one lower alkoxy.

- 30. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen, and R^3 or R^4 lower mono or dialkylamino, with the other one lower alkoxy.
- 31. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the

 10 aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R⁴ lower mono or dialkylamino, with R³ hydroxy.

Scheme 12 - Route to Preferred Group 28

5

- 5-Bromo-2,6-difluoronicotinic acid is
 prepared from 2,6-difluoropyridine by successive
 lithiations using LDA. The 5-position is alkylated
 via a Stille coupling, and the pyrimidone ring is
 cyclized on in two steps. The 4-substituent is
 introduced in the usual fashion and the 7-fluoro group
 is displaced with thiomethoxide. This thioether in
 turn is displaced by a Grignard agent in the presence
 of a nickel salt catalyst. Again use of appropriate
 organometallic reagents in the Stille and Grignard
 couplings could lead to alkenyl, alkynyl and aryl
 substituents at R³ and R⁴.
 - 28. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R^3 and R^4 lower alkyl.

10

15

20

25

30

Scheme 13 - Route to Preferred Groups 29 and 30, R4 = RO

Nitration of the commercially available dichloronicotinic acid is followed by a selective displacement of the more reactive Cl under mild conditions, followed by a more forcing displacement of the other Cl, in the appropriate order. The resulting 6-alkoxy-2-amino-5-nitronicotinic acid is cyclized to the pyrimidone, and the 4-carbonyl is converted to a chloride and displaced in the usual fashion with an appropriate amine to give the 4-amino-7-alkoxy-6-nitropyrido[2,3-d]pyrimidine. Reduction of the nitro group, followed by any desired alkylation or acylation gives the desired compounds.

Scheme 14 - Route to Preferred Group 32

Compounds of group 32 are specialized cases of preferred groups 27, 29, 30 and 31, where R³ and R⁴ are cyclized together. They can be made using the same routes as those described for these preferred groups with minor modifications. For example, vicinally substituted alkoxy amino compounds can be dealkylated, and the corresponding vicinal amino alcohols can be bisalkylated with an appropriate dihaloalkane. Piperazines can be made by the route shown in Scheme 13, provided that a suitable amine nucleophile is used to displace the 6-chloro substituent instead of an alkoxide.

32. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen, and R^3 and R^4 taken together are dioxymethylene, dioxyethylene, 2,3-fused

piperazine, 2,3-fused morpholine or 2,3-fused thiomorpholine.

Scheme 15 - Route to Preferred Groups 33-36

- Reaction of a suitable S-alkylisothiouronium salt with methoxymethylidine malononitrile yields a fully functionalized pyrimide precursor. The initially formed pyrimidine can have the SEt displaced by R⁴ either before or after the nitrile hydrolysis, if displacement or oxidation prove problematic later.
- Displacement of the SEt group can also be achieved without an oxidation to activate the sulfur.

 Cyclization of the second pyrimidine ring is followed by activation of the 4-carbonyl by thiation and alkylation. Even if the 7-thio group has not been displaced at this point, introduction of the 4-amino

sidechain occurs preferentially.

- 33. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A & D carbon, with B and E nitrogen and R⁴ lower alkoxy.
 - 34. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A & D carbon, with B and E nitrogen and R⁴ lower mono or dialkylamino.
- 35. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A & D carbon, with B and E nitrogen and R⁴ amino.

-38-

36. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A & D carbon, with B and E nitrogen and R⁴ hydrazino.

5 Scheme 16 - Route to Preferred Groups 37-40

10

15

25

The pterine nucleus is made by wellestablished procedure. For group 37, the pterindione
intermediate can be 0-alkylated, and for it, and the
other groups, the pterindione can be converted to the
trichloropterin, and selective displacements can be
carried out on the halogens in an order appropriate to
give the desired compound.

- 37. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B & D carbon, with A and E nitrogen and R^3 and R^4 lower alkoxy.
- 38. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B & D carbon, with A and E nitrogen and R^3 and R^4 lower mono or dialkylamino.
 - 39. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B & D carbon, with A and E nitrogen and R^3 or R^4 lower alkoxy, with the other lower mono or dialkylamino.
 - 40. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B & D carbon, with A and E nitrogen and

-39-

R³ and R⁴ taken together are ethylenedioxy, 2,3-fused piperazine, 2,3-fused morpholine or 2,3-fused thiomorpholine.

Scheme 17 - Route to Preferred Groups 41 [3,2-d] ring fusion

5

3, H-Thieno [3, 2-d] pyrimid-4-one can be made by standard chemistry from commercially available ethyl 3-aminothiophene carboxylate and formamide. Conversion of the carbonyl to chloride by standard techniques followed by displacement with an 10 appropriate amine gives the desired thieno[3,2d]pyrimidines. If R4 is not H, an appropriate electrophile, for example nitro for amine based or diazotization derived substituents, or Br for Stille coupled final products, can be introduced either at 15 the stage shown or an earlier stage, and then be converted to R4, by reduction and amination for example or by Stille coupling, or other methods known to those skilled in the art. [This technique follows also for 20 all of the following preferred categories which have the possibility of substitution on R³ or R⁴, as they are all contain electron rich five membered rings which can be readily manipulated by electrophilic aromatic substitution.] (DMSO is dimethyl sulfoxide).

41. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a sulfur atom, with D & E carbon, or A & B are carbon with D and E taken together as a sulfur atom, with R⁴ or R³ H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

-40-

Scheme 18 - Route to Preferred Groups 41 [2,3-d] ring fusion

Thieno[2,3-d]pyrimid-4-one is built up by the Gewald synthesis from 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane and ethyl cyanoacetate, followed by formamide cyclization. Conversion of the carbonyl to chloride by standard techniques followed by displacement with an appropriate amine gives the desired thieno[2,3-d]pyrimidines.

Scheme 19 Route to Preferred Groups 42 [3,2-d] ring fusion

5

15

20

25

The [3,2-d] ring fusion compounds are obtained from 3-bromofurfural as shown above in Scheme A. Displacement of the bromide by azide, followed by oxidation of the aldehyde sets up the basic aminofuroic acid needed to fuse on the pyrimidine ring. The annulation shown can be used, or by manipulating which acid derivative is actually used, one could use a variety of other ring annulations, and subsequent activations of the 4-position if required.

42. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are an oxygen atom, with D & E carbon, or A & B are carbon with D and E taken together as an oxygen atom, with R^4 or R^3 H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

-41-

Scheme 20 - Route to Preferred Groups 42 [2,3-d] ring fusion

Reaction of 6-chloro-4-methylthiopyrimidine with LDA followed by DMF gives the corresponding 5-5 aldehyde, which is treated with the sodium salt of an appropriate glycollate ester, displacing chlorine, and in situ forming the furan ring by intramolecular aldol condensation. Cleavage of the ester and decarboxylation of the unwanted 7-acid functionality 10 may be done in a single reaction with a good nucleophile in a dipolar aprotic solvent at high temperature, or in separate saponification and Cu /quinoline decarboxylation steps. Displacement of the 4-methylthio group by an appropriate amine gives the 15 desired furano[2,3-d]pyrimidines.

Scheme 21 - Route to Preferred Groups 43 [2,3-d] ring fusion

To make the pyrrolo[2,3-d]pyrimidine a pyrimidine ring is cyclized onto the cyano aminopyrrole using known techniques as shown in scheme B above. Activation and displacement of the thiol by the side chain can be preceded or followed by the optional electrophilic substitution of the pyrrole ring.

20

43. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a nitrogen atom, with D & E carbon, or A & B are carbon with D and E taken together as a nitrogen atom, with R⁴ or R³ H,

lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

Scheme 22 - Route to Preferred Groups 43 [3,2-d] ring fusion

The preparation of the pyrrolo[3,2-d]pyrimidine exploits the known condensation of orthoformate with the acidified 4-methyl group of 6-pyrimidones to form the pyrrolopyrimidine as shown above. The side chain can be put on by standard techniques such as in Scheme 1, and the R4 substituent can be introduced by standard electrophilic chemistry as described above.

Scheme 23 - Route to Preferred Groups 44 [5,4-d] ring fusion

Condensation of dithioformic acid with 2aminomalononitrile in the presence of a dehydrating
agent such as PPA gives 5-amino-4-cyanothiazole.
Reaction of this with orthoformate, followed by
treatment with MeSNa gives a thiazolo[5,4-d]pyrimidine
derivative, which on treatment with an appropriate
amine give the desired compounds.

44. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a sulfur atom with D carbon and E nitrogen, or D and E taken together are a sulfur atom, and A is nitrogen and B is carbon, with R^{3/4} H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

-43-

Scheme 24 Route to Preferred Groups 44 [4,5-d] ring fusion

5

10

15

Reaction of N-cyanobismethylthiomethyleneimine with ethyl thioglycollate gives ethyl 2-methylthio-4-aminothiazole-5-carboxamide. Cyclization with formamide or equivalent, followed by desulfurization of the methylthio gives a thiazolopyrimidone, which can be activated by Vilsmeier reagent, and the chloride displaced by the desired amine to give the desired thiazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives as shown above.

Scheme 25 - Route to Preferred Groups 45 [5,4-d] ring fusion

The known 5-amino-4-cyanooxazole is treated with ethyl orthoformate/acetic anhydride, and is then reacted with MeSNa to give 4-methylthiooxazolo[5,4-d]pyrimidine, which on displacement with the appropriate amine gives the desired oxazolo[5,4-d]pyrimidines as shown above.

25 Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are an oxygen atom with D carbon and E nitrogen, or D and E taken together are an oxygen atom, and A is nitrogen and B is carbon, with R^{3/4} H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

-44-

Scheme 26 - Route to Preferred Groups 45 [4,5-d] ring fusion

Diazotization of the known 5-amino-4,6-dichloropyrimidine, followed by dilute sulfuric acid treatment give the corresponding 5-hydroxy compound. One of the chlorines is displaced with ammonia, and the oxazole ring is annulated with formic acid or an appropriate equivalent. Displacement of the other chlorine with an appropriate amine gives the desired oxazolo[4,5-d]pyrimidines as shown above

Scheme 27 - Route to Preferred Groups 46

5

10

15

These compounds can be made by straightforward displacement of halogen on appropriate 6-chloropurines, by means well documented in the art. R³ substituents can be introduced via facile electrophilic substitutions at the activated 8-position of the purine nucleus, followed by the types of transformation discussed in previous examples.

has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A and B taken together are a nitrogen atom, and D is carbon and E is nitrogen, with R^{3/6} H, or lower alkyl, and R⁴ H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

Scheme 28 - Route to Preferred Groups 47 [5,4-d] ring fusion

Reaction of 6-chloro-4-methylthiopyrimidine with LDA followed by DMF gives the corresponding 5-

-45-

aldehyde, which is treated with hydroxylamine under mild acidic conditions, and then basic conditions to complete the ring annulation giving 4-methylthioisoxazolo [5,4-d] pyrimidine, which on displacement with an appropriate amine gives the desired isoxazolo [5,4-d] pyrimidine derivatives as shown above.

5

10

15

20

25

47. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are an oxygen atom with D nitrogen and E carbon, or A and B taken together are a carbon atom with D nitrogen and E oxygen, with R^{3/6} H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

Scheme 29 - Route to Preferred Groups 47 [4,5-d] ring fusion

Reaction of 4,6-dichloro-5-nitropyrimidine with CuCN/NMP gives the 4-nitrile. Reduction of the nitro group to the corresponding amine is followed by diazotization and treatment with dilute sulfuric acid to give the corresponding 5-hydroxy compound. Reaction of this with Me₃Al/ NH₄Cl gives the amidine which is oxidatively cyclized to 7-amino-4-chloroisoxazolo[4,5-d]pyrimidine. Removal of the amino functionality by diazotization/hypophosphorus acid is followed by displacement of the 4-chlorine with an appropriate amine to give the desired isoxazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives as shown above.

10

15

20

Scheme 30 - Route to Preferred Groups 48 [5,4-d] ring fusion

Reaction of 6-chloro-4-methylthiopyrimidine with LDA followed by DMF gives the corresponding 5-aldehyde, which is treated sequentially with NaSH, NBS and ammonia to complete the ring annulation giving 4-methylthioisothiazolo[5,4-d]pyrimidine, which on displacement with an appropriate amine gives the desired isothiazolo[5,4-d]pyrimidine derivatives as shown above.

48. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a sulfur atom with D nitrogen and E carbon, or A and B taken together are a carbon atom with D nitrogen and E sulfur, with $R^{3/6}$ H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

Scheme 31 - Route to Preferred Groups 48 [4,5-d] ring fusion

Reaction of 4,6-dichloro-5-nitropyrimidine with CuCN/NMP gives the 4-nitrile. Reduction of the nitro group to the amine is followed by diazotization/thiation to give the corresponding 5-mercapto compound. Reaction of this with Me₃Al/NH₄Cl gives the amidine which is oxidatively cyclized with NBS to 7-amino-4-chloroisothiazolo[4,5-d]pyrimidine. Removal of the amino functionality by diazotization/hypophosphorus acid is followed by displacement of the 4-chlorine with an appropriate

-47-

amine to give the desired isothiazolo4,3-d]pyrimidine derivatives as shown above.

Scheme 32 - Route to Preferred Groups 49 [3,4-d] ring fusion

Reaction of 6-chloro-4-methylthiopyrimidine with LDA followed by DMF gives the corresponding 5-aldehyde, which is treated with hydrazine to do the ring annulation giving 4-methylthiopyrazolo[3,4-d]pyrimidine, which on displacement with an appropriate amine gives the desired pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as shown above.

49. Another preferred form of the invention has X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a nitrogen atom with D nitrogen and E carbon, or A and B taken together are a carbon atom with D and E nitrogen atoms, with R^{3/6} H or lower alkyl if on nitrogen, or H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino if on carbon.

15

20

Scheme 33 - Route to Preferred Groups 49 [4,3-d] ring fusion

Nitration of pyrazole-3-carboxylic acid followed by reduction gives 4-aminopyrazole-3-carboxylic acid. This is cyclized to pyrazolo[4,3-d]pyrimid-4-one with formamidine HCl, and replacement of the carbonyl with halide by standard procedures, followed by displacement of the chloride by an appropriate amine yields the desired pyrazolo[4,3-d]pyrimidine, as shown above.

Most Preferred Forms of the Invention

5

25

- 1. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-bromophenyl, B, D & E are carbon, A is nitrogen, and R⁴ is amino.
- 2. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-bromophenyl, B, D & E are carbon, A is nitrogen, and R⁴ is methylamino.
- 3. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-bromophenyl, B, D & E are carbon, A is nitrogen, and R⁴ is dimethylamino.
- 4. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-nitrophenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R⁴ is amino.
- 5. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-bromophenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R⁴ is amino.
 - 6. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 4-bromophenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R⁴ is amino.
 - 7. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-

PCT/US95/00941 WO 95/19774

-49-

trifluoromethylphenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R4 is amino.

5

- A most preferred form of the invention. 8. is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3bromophenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R4 is acetylamino.
 - A most preferred form of the invention is one where X = NH, X = 1, $R^1 = H$, the aromatic ring is phenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen.
- 10 A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 1, $R^1 = H$, the aromatic ring is phenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R4 is acetylamino.
- 11. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-15 bromophenyl, A, B & E are carbon, D is nitrogen, R3 = Cl.
- 12. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-20 bromophenyl, A, D & E are carbon, D is nitrogen, and R3 is methoxy.
- 13. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3bromophenyl, A, D & E are carbon, D is nitrogen, and R3 25 is methylamino.
 - 14. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-

bromophenyl, A, D & E are carbon, D is nitrogen, and \mathbb{R}^3 is dimethylamino.

- 15. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-bromophenyl, D & E are carbon, and A and B taken together are S.
- 16. A most preferred form of the invention
 is one where X = NH, x = 1, R¹ =H, the aromatic ring is
 phenyl, D & E are carbon, and A and B taken together
 10 are S.
 - 17. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-bromophenyl, A & B are carbon, and D and E taken together are S.
- 18. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-bromophenyl, B is carbon, and A, and D and E taken together, are nitrogen.
- 19. A most preferred form of the invention
 20 is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3bromophenyl, A, B & E are carbon, D is nitrogen, and R³
 is N-piperinyl.
- 20. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-bromophenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R⁴ is fluoro.

WO 95/19774

-51-

- 21. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-hydroxyphenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R^4 is amino.
- 5 22. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-bromophenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R⁴ is methylamino.
- 23. A most preferred form of the invention 10 is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3bromophenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R⁴ is dimethylamino.
- 24. A most preferred form of the invention is one where X = NMe, x = 0, the aromatic ring is 3-bromophenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R⁴ is methylamino.
- 25. A most preferred form of the invention
 is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3bromophenyl, A, D & E are carbon, B is nitrogen, and R⁴
 is methoxy.
 - 26. A most preferred form of the invention is one where X = NH, x = 0, the aromatic ring is 3-bromophenyl, A, B & D are carbon, E is nitrogen, and R^4 is fluoro.

25 Biology

These compounds are potent and selective inhibitors of the human EGF receptor tyrosine kinase,

10

15

20

and other members of the EGF receptor family, including the ERB-B2, ERB-B3 and ERB-B4 receptor kinases, and are useful for the treatment of proliferative diseases in mammals. These inhibitors prevent mitogenesis in cells where mitogenesis is driven by one or more of this family of receptor kinases. This can include normal cells, where it is desired to prevent mitogenesis, as exemplified by the cells transformed by overexpression or mutation of this kinase family as exemplified by poor prognosis breast cancer where overexpression of EGFR, ERB-B2 and ERB-B3 or mutation of ERB-B2 to the oncoprotein NEU is a major factor in cellular transformation. As the preferred compounds are not highly cytotoxic and do not show potent growth inhibitory properties, because of their high specificity toward inhibition of the EGFR kinase family, they should have a much cleaner toxicity profile than most anti-cancer and antiproliferative drugs. Their very different mode of action to current anti-cancer drugs should allow for their use in multiple drug therapies, where synergism with available agents is anticipated.

Compounds of the invention have been shown to be very potent, reversible inhibitors of the EGF receptor tyrosine kinase, by binding with high affinity at the adenosine triphosphate (ATP) binding site of the kinase. These compounds exhibit potent IC₅₀s, varying from 10 micromolar to 5 picomolar, for the tyrosine kinase activity of the enzyme, based on an assay examining phosphorylation of a peptide derived from the phosphorylation site of the protein PLCgammal, a known EGFR phosphorylation substrate. This data is shown in Table 1.

-53-

Biological Data

Materials and Methods

Purification of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase - Human EGF receptor tyrosine 5 kinase was isolated from A431 human epidermoid carcinoma cells which overexpress EGF receptor by the following methods. Cells were grown in roller bottles in 50% Delbuco's Modified Eagle and 50% HAM F-12 nutrient media (Gibco) containing 10% fetal calf 10 serum. Approximately 109 cells were lysed in two volumes of buffer containing 20 mM 2-(4N-[2hydroxyethyl]piperazin-1-yl)ethanesulfonic acid (hepes), pH 7.4, 5 mM ethylene glycol bis(2-aminoethyl ether) N,N,N',N'-tetraacetic acid, 1% Triton X-100, 15 10% glycerol, 0.1 mM sodium orthovanadate, 5 mM sodium fluoride, 4 mM pyrophosphate, 4 mM benzamide, 1 mM dithiothreitol, 80 μ g/mL aprotinin, 40 μ g/mL leupeptin and 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride. After centrifugation at 25,000 x g for 10 minutes, the 20 supernatant was equilibrated for 2 h at 4°C with 10 mL of wheat germ agglutinin sepharose that was previously equilibrated with 50 mM Hepes, 10% glycerol, 0.1% Triton X-100 and 150 mM NaCl, pH 7.5, (equilibration buffer). Contaminating proteins were washed from the 25 resin with 1 M NaCl in equilibration buffer, and the enzyme was eluted with 0.5 M N-acetyl-1-D-glucosamine in equilibration buffer, followed by 1 mM urea. The enzyme was eluted with 0.1 mg/ml EGF. The receptor appeared to be homogeneous as assessed by Coomassie 30 blue stained polyacrylamide electrophoretic gels.

Determination of IC_{50} values - enzyme assays for IC_{50} determinations were performed in a total volume of 0.1 mL, containing 25 mM Hepes, pH 7.4, 5 mM $\mathrm{MgCl_2}$, 2 mM $\mathrm{MnCl_2}$, 50 $\mu\mathrm{M}$ sodium vanadate, 5-10 ng of EGF receptor tyrosine kinase, 200 μM of a substrate 5 peptide, (Ac-Lys-His-Lys-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Ser-Ala- Tyr^{472} -Glu-Glu-Val-NH₂, derived from the amino acid $(\mathrm{Tyr}^{472}\ \mathrm{has}\ \mathrm{been}\ \mathrm{shown}\ \mathrm{to}\ \mathrm{be}\ \mathrm{one}\ \mathrm{of}\ \mathrm{four}\ \mathrm{tyrosines}\ \mathrm{in}$ PLC (phospholipaseC)-gamma 1 that are phosphorylated by the EGF receptor tyrosine kinase [Wahl, M. I.; 10 Nishibe, S.; Kim, J. W.; Kim, H.; Rhee, S. G.; Carpenter, G., J. Biol. Chem., (1990), 265, 3944-3948.], and peptides derived from the enzyme sequence surrounding this site are excellent substrates for the enzyme.),10 μM ATP containing 1 μCi of [32P]ATP and 15 incubated for ten minutes at room temperature. reaction was terminated by the addition of 2 mL of 75 mM phosphoric acid and passed through a 2.5 cm $\,$ phosphocellulose filter disc to bind the peptide. filter was washed five times with 75 mM phosphoric 20 acid and placed in a vial along with 5 mL of scintillation fluid (Ready gel Beckman).

Table 1

EGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibition

| Example # | IC ₅₀ |
|-----------|------------------|
| 1 | 8 μM · |
| 2 | 3.6 μΜ |
| 3 | 1.1 μΜ |
| 4 | 225 nM |
| 5 | 1.9 μΜ |
| 6 | 7.6 nM |
| 7 | 3.1 nM |
| 8 | 9.6 nM |
| 9 | 405 nM |
| 10 | 6.1 μM |
| 11 | 194 nM |
| 12 | 13 nM |
| 13 | 250 nM |
| 14 | 70 nM |
| 15 | 134 nM |
| 16 | 3.7 μM |
| 17 | 1.55 μΜ |
| 18 | 173 nM |
| 19 | 1.8 μΜ |
| 20 | 4.9μΜ |
| 21 | 1.25 μΜ |
| 22 | 39 nM |
| 23 | 840 nM |
| 24 | 123 nM |
| 25 | 377 nM |
| 26 | 241 nM |
| 27 | 10 nM |

| Example # | IC ₅₀ | |
|-----------|------------------|--|
| 28 | 94 nM | |
| 29 | 262 nM | |
| 30 | 10 μΜ | |
| 31 | 15 nM | |
| 32 | 4.7 μΜ | |
| 33 | 130 pM | |
| 34 | 91 pM | |
| 35 | 3.1 nM | |
| 36 | 29 nM | |
| 37 | 39 nM | |
| 38 | 71 nM | |
| 39 | 590 nM | |
| 40 | 578 nM | |
| 41 | 220 nM | |
| 42 | 226 nM | |
| 43 | 10 μΜ | |
| 44 | 10 μΜ | |
| 45 | 2.87 μΜ | |
| 46 | 1.42 μΜ | |
| 47 | 1.67 μΜ | |
| 48 | 1.0 μΜ | |
| 49 . | 2.5 μΜ | |
| 50 | 10 μΜ | |
| 51 | 1.95 μΜ | |
| 52 | 8 μΜ | |
| 53 | 1.8 μΜ | |
| 54 | 100 nM | |
| 55 | 400 nM | |
| 56 | 110 nM | |
| 57 | 124 nM | |

| Example # | IC ₅₀ |
|-----------|------------------|
| 58 | 40 nM |
| 59 | 2.6 nM |
| 50 | 8 pM |
| 61 | 6 pM |
| 62 | 6.1 μM |
| 63 | 6.1 μM |
| 64 | 11 nM |
| 65 | 5.1 μM |
| 66 | 190 nM |
| 67 | 6.1 μΜ |
| 68 | 263 nM |
| 69 | 7.0 μM |
| 70 | 473 nM |
| 71 | 11 nM |
| 72 | 35 nM |
| 73 | 36 nM |
| 78 | 11.5 μΜ |
| 75 | 55 nM |
| 76 | 10 μΜ |
| 7● | 39 nM |
| 78 | 670 nM |
| 79 | 6.7 nM |

Cells

5

Swiss 3T3 mouse fibroblasts, A431 human epidermoid carcinoma cells, and MCF-7 (Michigan Cancer Foundation human mammary carcinoma cells), SK-BR-3 (human mammary carcinoma cells), MDA-MB-231 and MDA-MB-468 (human mammary carcinoma cells) breast .

carcinomas were obtained from the American Type Culture Collection, Rockville, Maryland and maintained as monolayers in dMEM (Dulbecco's modified eagle medium)/F12, 50:50 (Gibco/BRL) containing 10% fetal bovine serum. To obtain conditioned medium, MDA-MB-231 cells were grown to confluency in an 850 cm² roller bottle and the medium replaced with 50 ml of serum-free medium. After 3 days the conditioned medium was removed, frozen down in aliquots and used as a heregulin source to stimulate erbB-2, 3, 4.

Antibodies

5

10

15

Monoclonal antibodies raised to the PDGF (platelet-desired growth factor) receptor or phosphotyrosine were from Upstate Biotechnology, Inc., Lake Placid, NY. Anti-pp39^{jun} (antibody to the transcription factor c-jun, which is a 39 kDalton phosphoprotein) and anti-EGF receptor antibodies were from Oncogene Science, Uniondale, NY.

Immunoprecipitation and Western Blot

Cells were grown to 100% confluency in 100
mm Petrie dishes (Corning). After the cells were
treated for 5 minutes with either EGF (epidermal
growth factor), PDGF, or bFGF (basic fibroblast growth
factor) (20 ng/ml) or 1 ml of conditioned media from
MDA-MB-231 cells, the media was removed and the
monolayer scraped into 1 ml of ice cold lysis buffer
(50 mM Hepes, pH 7.5, 150 mM NaCl, 10% glycerol, 1%
triton X-100, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 10 mM sodium
pyrophosphate, 30 mM p-nitrophenyl phosphate, 1 mM
orthovanadate, 50 mM sodium fluoride, 1 mM

phenylmethylsulfonylfluoride, 10 μ g/ml of aprotinin, and 10 μ g/ml of leupeptin). The lysate was transferred to a microfuge tube (small centrifuge that holds 1-2 ml plastic centrifuge tubes), allowed to sit 5 on ice 15 minutes and centrifuged 5 minutes at 10,000 x g. The supernatant was transferred to a clean microfuge tube and 5 μ g of antibody was added to designated samples. The tubes were rotated for 2 hours at 4° C after which 25 μ l of protein A sepharose was 10 added and then rotation continued for at least 2 more hours. The protein A separose was washed 5 times with 50 mM Hepes, pH 7.5, 150 mM NaCl, 10% glycerol and 0.02% sodium azide. The precipitates were resuspended with 30 μ l of Laemlli buffer (Laemmli, NATURE, Vol. 15 727, pp. 680-685, 1970), heated to 100°C for 5 minutes and centrifuged to obtain the supernatant. Whole cell extracts were made by scraping cells grown in the wells of 6 well plates into 0.2 ml of boiling Laemmli buffer. The extract were transferred to a microfuge 20 tube and heated to 100° C for 5 minutes. The entire supernatant from the immunoprecipitation or 35 μ l of the whole cell extract was loaded onto a polyacrylamide gel (4-20%) and electrophoresis carried out by the method of Laemlli (Laemmli, 1970). Proteins 25 in the gel were electrophoretically transferred to nitrocellulose and the membrane was washed once in 10 mM Tris buffer, pH 7.2, 150 mM NaCl, 0.01% Azide (TNA) and blocked overnight in TNA containing 5% bovine serum albumin and 1% ovalbumin (blocking buffer). The 30 membrane was blotted for 2 hours with the primary antibody ($1\mu g/ml$ in blocking buffer) and then washed 2 times sequentially in TNA, TNA containing 0.05% Tween-20 and 0.05% Nonidet P-40 (commercially available detergent) and TNA. The membranes were then incubated for 2 hours in blocking buffer containing 0.1 μ Ci/ml 35 of [125I] protein A and then washed again as above.

-60-

After the blots were dry they were loaded into a film cassette and exposed to X-AR X-ray film for 1-7 days. Protein A is a bacterial protein that specifically bonds certain IgG subtypes and is useful in binding to and isolating antibody-antigen complexes.

Northern Blots

5

Total cellular RNA was isolated from untreated control or treated Swiss 3T3 cells using RNAzol-B (trademark of Tel Test Inc. for a kit used to isolate RNA from tissues) and adhered to the protocol 10 described by the manufacturer. Forty to fifty μg of RNA was loaded onto a 1% agarose gel and electrophoresis carried out for 3-4 hours at 65 volts. The RNA in the gel was transferred by capillary action to a nylon membrane (Hybond-N, Amersham). The 40 mer 15 c-jun probe was end labeled with [32P]ATP using T4 nucleotide kinase (Promega) and purified on a G25 sephadex column according to the procedure recommended by the supplier, oncogene Science. Hybridization was 20 performed overnight at 65°C (c-jun is an immediate early transcription factor; it is one of the components of AP-1 while FOS is the second component of AP-1.

Growth Factor-Mediated Mitogenesis

Swiss 3T3 fibroblasts were grown to 90 100% confluency in 24- well plates (1.7 x 1.6 cm, flat
bottom) and growth arrested in serum-free media for 18
hours. Drug was added to specified wells 2 hours prior
to growth factors and then the cells were exposed to
either 20 ng/ml EGF, PDGF or bFGF or 10% serum for 24

-61-

hours. Two μ Ci of [methyl- 3 H] thymidine was added to each well and incubated for 2 hours at 37° C. The cells were trypsinized and injected into 2 ml of ice cold 15% trichloroacetic acid (TCA). The resulting precipitate was collected on glassfiber filters, washed five times with 2-ml aliquots of ice-cold 15% TCA, dried and placed in scintillation vials along with 10 ml Ready gel (Beckman, Irvine, CA). Radioactivity was determined in a Beckman LS 6800 scintillation counter.

Growth Inhibition Assay

Cells (2 x 10⁴) were seeded in 24-well plates (1.7 x 1.6 cm, flat bottom) in two mls of medium with or without various concentrations of drug. Plates were incubated for 3 days at 37° in a humidified atmosphere containing 5% CO₂ in air. Cell growth was determined by cell count with a Coulter Model AM electronic cell counter (Coulter Electronics, Inc., Hialeah, FL).

INHIBITION OF EGF-INDUCED AUTOPHOSPHORYLATION

IN A431 EPIDERMOID CARCINOMA CELLS AND CONDITIONED

MEDIA-INDUCED AUTOPHOSPHORYLATION IN SK-BR-3 BREAST

TUMOR CELLS BY COMPOUNDS OF THE CURRENT INVENTION

| Example # | EGFR IC, nM | A431 IC ₅₀ nM | SKBR-3 IC ₅₀ nM |
|-----------|-------------|--------------------------|----------------------------|
| 4 | 225 | >1000 | >10,000 |
| 6 | 7.6 | 53 | 2660 |
| 7 | 3.1 | 20 | 100 |
| 8 | 9.6 | 32 | 71 |
| 22 | 39 | 252 | ~1500 |
| 27 | 10 | 110 | ~800 |
| 59 | 2.6 | 12 | <10 |

25

5

10

15

30

-62-

| Example # | EGFR IC ₅₀ nM | A431 IC _{so} nM | SKBR-3 IC ₅₀ nM |
|-----------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 60 | 0.008 | 13 | <10 |
| 61 | 0.006 | 21 | 39 |
| 70 | 11 | 124 | <10 |
| 74 | 55 | >1000 | >1000 |

ANTIPROLIFERATIVE PROPERTIES OF TYROSINE KINASE INHIBITORS IC, (nm)

5

| | Ex 60 | Ex 61 |
|----------|-------|-------|
| B104-1-1 | 2100 | 1000 |
| SK-BR-3 | 600 | 900 |
| MDA-468 | 3000 | 12000 |

B104-1-1 - NIH-3T3 fibroblasts transfected by the neu oncogene, Stem et al., Science, 234, pp. 321-324 (1987)

SK-BR-3 - Human breast carcinoma overexpressing erbB-2 and erbB-3

MDA-468 - Human breast carcinoma overexpressing the EGF receptor

The above gels, developed as detailed in the 15 experimental section, demonstrate the efficacy of compounds of the current invention at blocking certain EGF-stimulated mitogenic signalling events in whole cells. The numbers to the left of the gels indicated the positions of molecular weight standards in 20 kiloDaltons. The lane labelled control shows the degree of expression of the growth-related signal in the absence of EGF stimulation, whereas the lane labelled EGF (or PDGF or b-FGF) shows the magnitude of the growth factor-stimulated signal. The other lanes 25 show the effect of the stated quantities of the named drug on the growth factor-stimulated activity being

measured, demonstrating that the compounds of the present invention have potent effects in whole cells, consistent with their ability to inhibit the tyrosine kinase activity of the EGF receptor.

Gel of Example 40 (Fig. 7) detects mRNA for c-jun by hybridization with a specific radiolabelled RNA probe for c-jun. The gel demonstrates that the growth factors EFG, PDGF and b-FGF stimulate c-jun production in Swiss 3T3 cells, and that compound 40 blocks this production for EGF-stimulated cells, but not for PDGF or b-FGF stimulated cells.

Effect of Example 40 on Growth Factor Mediated Expression of p39c-jum

25

This gel shows the amount of c-jun induced
in Swiss 3T3 cells by the growth factor EGF, PDGF and
b-FGF, quantitating with an anti-c-jun-specific
monoclonal antibody. It demonstrates the ability of
Example 40 to block c-jun expression in Swiss 3T3 when
stimulated by EGF, but not when stimulated by PDGF or
b-FGF.

It is to be appreciated that the compounds described herein can be used in combination with other components to enhance their activity. Such additional components are anti-neoplastic materials as, doxorubicin, taxol, cis platin, and the like.

It has been found that the compounds described herein may inhibit both the erb-B2 and erb-B4 receptors and therefore have significantly increased clinical activity advantageously in

combination with the aforementioned anti-neoplastic agents.

See also the results shown in Figures 1 - 17.

Some preferred structures are as follows:

Ex.# Z

4 - fluorine
6 - NH₂
7 - NHCH₃
8 - N (CH₃)₂

10

PCT/US95/00941

-65-

Ex # Z
$$R_2$$

22 NH_2 $-NO_2$
27 NH_2 Br

Chemical Experimental

Listed below are preferred embodiments

wherein all temperatures are in degrees Centigrade and all parts are parts by weight unless otherwise indicated.

Example 1

4-Anilinopyrido[3,2-d]pyrimidine mesylate

3H-Pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-one. A solution of 6-chloro-3-nitropicolinamide (2.00 g, 9.91 mmol) in EtOAc/MeOH (1:1, 100 mL) is hydrogenated over 5% Pd-C 5 (0.40 g) at 60 psi for 6 days, with additions of fresh catalyst after 2 and 4 days. After removal of the catalyst by filtration the solution is concentrated to dryness, to give 3-aminopicolinamide as an orange oil, which is used directly in the next step. The crude 10 product is stirred under reflux with triethyl orthoformate (50 mL) for 42 h, during which time a tan precipitate forms. After cooling, the solid is filtered off, washed well with petroleum ether, and dried under vacuum to give 3H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-15 4-one (1.27g, 87%), mp 343-345 °C [Price, C.C. and Curtin, D.Y. J. Amer. Chem. Soc. 68, 914, 1946 report mp 346-347 °C].

4-Chloropyrido[3,2-d]pyrimidine. A

suspension of the above pyrimidinone (1.00 g, 6.80 mmol) in POCT₃ (30 mL) is heated under reflux for 4 h, and then concentrated to dryness under reduced pressure. The residue is partitioned between CH₂Cl₂ and saturated NaHCO₃, solution, and the organic layer worked up to give 4-chloropyrido[3,2-d]pyrimidine (0.97 g, 86%) as a tan solid, mp 335 °C (dec), which is used without further characterisation.

4-Anilinopyrido[3,2-d]pyrimidine mesylate.

A solution of 4-chloropyrido[3,2-d]pyrimidine (84 mg, 0.5 mmol), aniline (56 mg, 0.6 mmol) and triethylamine (62 mg, 0.6 mmol) in EtOH (2 mL) are refluxed under N₂

-67-

with stirring for 2 h. The crude reaction mixture is purified on a preparative tlc plate (silica), eluting once with 3% MeOH in CHCl. The major band is extracted, and evaporated to dryness under reduced 5 pressure, and the residual solid is dissolved in acetone, (5 mL), filtered, and methanesulfonic acid (32 μ L, 0.5 mmol) is added slowly with swirling. precipitate is collected by suction filtration, rinsed with acetone and dried in a vacuum oven to give 4anilinopyrido[3,2-d]pyrimidine mesylate (91 mg, 57%) 10 as dull yellow needles. ¹H NMR (DMSO) δ 11.75 (1H, slbrs), 9.11 (1H, dd, J = 1.5, 4.3 Hz), 8.97 (1H, s), 8.32 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 4.3, 8.5 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (2H, t, J =8.0 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.0 Hz), 2.34 (3H, s). 15

Example 2

4-Benzylaminopyrido[3,2-d]pyrimidine

A solution of freshly prepared 4chloropyrido[3,2-d]pyrimidine (0.10 g, 0.60 mmol) 20 (prepared as described in the previous experimental) and benzylamine (0.13 mL, 1.20 mmol) in propan-2-ol (15 mL) containing a trace of conc. HCl is warmed at 50 °C for 30 min, and then concentrated to dryness. The residue is partitioned between water and EtOAc, 25 and the organic layer worked up and chromatographed on silica gel. EtOAc elutes foreruns, while MeOH/EtOAc (1:9) elutes 4-(benzylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidine (0.11 g, 77%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.67 (1H, s), 6.50 $(1H, dd, J = 4.3, 1.5 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 \cdot$ 30 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 4.3 Hz), 7.55 (1H, brs), 7.41-7.29 (5H, m), 4.86 (2H, d, J = 5.9 Hz).

10

30

Example 3

4-(3-Bromoanilino)pyrido[3,2-d]pyrimidine

Reaction of 4-chloropyrido[3,2-d]pyrimidine (prepared as described in a previous experimental) with 3-bromoaniline in propan-2-ol containing a trace of conc. HCl at 50 °C for 30 min, followed by chromatography of the product on silica gel, gives 4-(3-bromophenyl)aminopyrido[3,2-d]pyrimidine (87% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.19 (1H, brs), 8.83 (1H, s), 8.80 (1H, dd, J = 4.3, 1.5 Hz), 8.29 (1H, brs), 8.19 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.83 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.29-7.27 (2H, m).

Example 4

4-(3-Bromoanilino)-6-fluoropyrido[3,2-d]pyrimidine

15 2-cyano-6-fluoro-3-nitropyridine. A mixture of 6-chloro-2-cyano-3-nitropyridine [Colbry, N. L.; Elslager, E. F.; Werbel, L. M.; J. Het. Chem., 1984, 21, 1521-1525] (10.0 g, 0.054 mol) and KF (9.48 g, 0.163 mol) in MeCN (200 mL) is heated under reflux 20 with stirring for 18 h, then poured into water and extracted with EtOAc. The extract is washed with water and worked up, and the residue is chromatographed on silica gel, eluting with EtOAc/petroleum ether (3:7), to give after removal of the solvent under reduced 25 pressure 2-cyano-6-fluoro-3-nitropyridine (7.2 g, 79%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.79 (1H, dd, J = 9.0, 6.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz).

6-Fluoro-3-nitropyridine-2-carboxamide. A solution of 2-cyano-6-fluoro-3-nitropyridine (1.40 g, 8.39 mmol) in 90% H₂SO₄ (30 mL) is warmed at 70 °C for

5

20

25

30

-69-

90 min, then cooled, poured onto ice and basified with conc. ammonia. Extraction with EtOAc and workup gives 6-fluoro-3-nitropyridine-2-carboxamide (0.94 g, 61%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70 (1H, dd, J = 8.9, 6.5 Hz), 8.30, 8.03 (1H, 1H, brs), 7.62 (1H, dd, J = 8.9, 2.9 Hz).

6-Fluoro-3H-pyrido[3,2-d]pyrimid-4-one. A solution of 6-fluoro-3-nitropyridine-2-carboxamide (1.50 g, 8.10 mmol) in EtOAc (80 mL) is hydrogenated over 5% Pd-C (0.30 g) at 60 psi for 2 h. After removal 10 of the catalyst by filtration, the solvent is removed under reduced pressure, to give a residue of crude 3amino-6-fluoropyridine-2-carboxamide which is used directly in the next step. Triethyl orthoformate (60 ' mL) is added and the mixture is then heated under 15 reflux with vigorous stirring for 18 h. The cooled mixture is diluted with an equal volume of petroleum ether, and the resulting precipitate collected by filtration and is washed well with petroleum ether to give 6-fluoro-3H-pyrido[3,2-d]pyrimid-4-one (1.26 g, 84%). 1 H NMR (DMSC) δ 12.72 (1H, brs), 8.31 (1H, dd, J = 8.6, 7.7 Hz), 8.20 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 8.6,3.0 Hz).

4-(3-Bromoanilino)-6-fluoropyrido[3,2-

d)pyrimidine. A suspension of 6-fluoro-3H-pyrido[3,2d]pyrimid-4-one (0.20 g, 1.21 mmol) in POCl₃ (30 mL) is heated under reflux with stirring until homogeneous (2 h), and then for a further 1 h. Excess POCl₃ is removed under reduced pressure, and the residue is partitioned between CH2Cl2 and saturated aqueous NaHCO3. Workup of the organic portion gives crude 4-chloro-6fluoropyrido[3,2-d]pyrimidine (100%) as an unstable white solid which is used directly in the next step.

A solution of 4-chloro-6-fluoropyrido[3,2-d]pyrimidine (0.20 g, 1.1 mmol) and 3-bromoaniline (0.12 mL, 2.18 mmol) in propan-2-ol (20 mL) containing conc. HCl (1 drop) is heated under reflux for 15 min, then cooled, poured into water and extracted with EtOAc. The extract is worked up, and the residue chromatographed on silica gel, eluting with EtOAc/petroleum ether (1:2) to give after removal of the solvent under reduced pressure 4-(3-bromoanilino)-6-fluoropyrido[3,2-d)pyrimidine (0.18 g, 52%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.82 (1H, s), 8.65 (1H, brs), 8.31 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.27 (1H, brs), 7.77 (1H, m) 7.41 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.29 (2H, brs).

Example 5

20

15 4-(3-Bromoanilino)-6-chloropyrido[3,2-d]pyrimidine

6-chloro-3-nitropicolinamide. A solution of 6-chloro-3-nitropicolinonitrile (1.00 g, 5.45 mmol) in 90% $\rm H_2SO_4$ (15 mL) is warmed at 70 °C for 3.5 h, and then poured into ice-water. The mixture is extracted four times with EtOAc and the combined extracts worked up to give 6-chloro-3-nitropicolinamide (0.80 g, 73%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.31, 8.04 (1H, 1H, 2 brs), 7.93 (1H, d, J = 8.5 Hz).

6-Chloro-3H-pyrido[3,2-d)pyrimidin-4-one. A

solution of 6-chloro-3-nitropicolinamide (0.30 g, 1.49 mmol) in EtOAc (30 mL) is hydrogenated at 60 psi over 5% Pd-C (0.10 g) for 20 min. After removal of the catalyst by filtration the solution is concentrated to dryness to give 3-amino-6-chloropicolinamide as a

yellow oil, which is used directly in the next step. It is dissolved in triethylorthoformate (30 mL) and

-71-

the mixture is heated under reflux for 18 h. Petroleum ether (30 mL) is added to the cooled solution, and the resulting precipitate of crude 6chloro-3H-pyrido[3,2-d)pyrimidin-4-one (0.27 g, 99%) is filtered off and dried in a vacuum oven.

4-(3-Bromoanilino)-6-chloropyrido[3,2dlpyrimidine. A suspension of the above quinazolone (0.20 g, 1.10 mmol) in POCl, (30 mL) is heated under reflux for 3 h, and then concentrated to dryness under 10 reduced pressure. The residue is partitioned between CH₂Cl₂ and saturated NaHCO, solution, and the organic portion is worked up to give 4,6-dichloropyrido[3,2d]pyrimidine (0.16 g, 73%) as a tan solid, which is used directly in the next step. A solution of the crude dichloropyridopyrimidine (0.16 g, 0.80 mmol) and 3-bromoaniline (0.17 mL, 1.60 mmol) in propan-2-ol (25 mL) containing a trace of conc. HCl is warmed at 50 °C for 30 min. The cooled mixture is poured into saturated NaHCO, and extracted with EtOAc, and the extract is worked up and chromatographed on silica gel. Elution with EtOAc/petroleum ether (1:4) gives 3-bromoaniline, while EtOAc/petroleum ether (1:1) elutes 4-(3-bromoanilino)-6-chloropyrido[3,2d]pyrimidine (0.17 g, 63%). 1 H NMR (CDCl₃) δ 8.90 (1H, brs,) 8.84 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J = 2.1, 2.0)25 Hz) 8.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82-7.78 (1H, m) 7.73(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32-7.29, (2H, m).

Example 6

5

15

20

4-(3-Bromoanilino)-6-aminopyrido[3,2-d]pyrimidine

30 Reaction of 4-(3-bromoanilino)-6fluoropyrido[3,2-d)pyrimidine (0.12 g, 0.38 mmol) (described in a previous experimental) with a saturated solution of ammonia in ethanol in a pressure vessel at 100 °C for 18 h gives 6-amino-4-(3-bromoanilino)pyrido[3,2-d]pyrimidine, (87 mg, 72%). 1 H NMR (CDCl₃) δ 8.76 (1H, brs), 8.64 (1H, s), 8.23 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, dt, J_d = 7.7 Hz, J_t =1.8 Hz), 7.28-7.22 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.90 (2H, brs).

Example 7

5

10 <u>4-(3-Bromoanilino)-6-methylaminopyrido[3,2-dlpyrimidine</u>

Reaction of 4-(3-bromoanilino)-6fluoropyrido[3,2-d)pyrimidine (50 mg, 0.16
mmol) (described in a previous experimental) with

15 methylamine hydrochloride (32 mg, 0.47 mmol) and
triethylamine (70 μL, 0.55 mmol) in ethanol (10 mL) in
a pressure vessel at 100 °C for 18 h gives 6methylamino-4-(3-bromoanilino)pyrido[3,2-d]pyrimidine
(43 mg, 81%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.81 (1H, brs), 8.61

20 (1H, s), 8.19 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.86 (1H, d, J =
9.1 Hz,), 7.83 (1H, dt, J_d = 7.7 Hz, J_t =1.8 Hz), 7.287.21 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.97 (1H, q, J =
5.0 Hz), 3.13 (3H, d, J = 5.0 Hz).

Example 8

30

25 <u>4-(3-Bromoanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,2-dlpyrimidine.</u>

A mixture of 4-(3-bromoanilino)-6fluoropyrido[3,2-d)pyrimidine (0.15 g, 0.47 mmol) (described in a previous experimental), dimethylamine hydrochloride (0.11 g, 1.41 mmol) and triethylamine

-73-

(0.23 mL, 1.64 mmol) in EtOH (15 mL) is heated in a pressure vessel at 100 °C for 18 h. The solvent is removed under reduced pressure, and the residue is partitioned between EtOAc and water. The organic portion is worked up, and the residue chromatographed on silica gel. Elution with EtOAc/petroleum ether (1:1) gives foreruns, while EtOAc elutes off 4-(3-bromoanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,2-d]pyrimidine (0.14 g, 86%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.72 (1H, brs), 8.56 (1H, s), 8.17 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.77 (1H, dt, J_d = 7.5 Hz, J_t =1.9 Hz), 7.27-7.18 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.21 (6H, s).

Example 9

5

10

4-(3-Bromoanilino)-6-methoxypyrido[3,2-d]pyrimidine

15 4-(3-Bromoanilino)-6-fluoropyrido[3,2d]pyrimidine (described in a previous experimental) (0.11 g, 0.34 mmol) is added to a solution of NaOMe (prepared by the addition of Na metal (31 mg, 1.38 mmol) to dry $MeOH^{\frac{1}{2}}(15 \text{ mL})$. After heating in a pressure vessel at 90 °C for 3 h, the solution is concentrated 20 to dryness and the residue is partitioned between EtOAc and water. Workup of the organic portion gives 4-(3-bromophenyl)amino-6-methoxypyrido[3,2d]pyrimidine (92 mg, 82%). 1 H NMR (CDCl₃) δ 8.73 (1H, 25 s), 8.66 (1H, brs), 8.18 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.83-7.80 (1H, m), 7.30-7.24 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.12 (3H, s).

-74-

Example 10 4-Anilinopyrido[4,3-d]pyrimidine

4-(N-t-Butoxycarbonylamino)pyridine. To a
mixture of 4-aminopyridine (2 g, 21.24 mmol),
potassium hydroxide (3.57 g, 63.72 mmol), water (10
mL), and 2-methyl-2-propanol (4 mL) on ice is added
di-t-butyl-dicarbonate (6.95 g, 31.87 mmol). The
resulting biphasic solution is stirred at 25°C for 1
week, then water (20 mL) is added. The solution is
extracted with 1X CH₂Cl₂ and 2X EtOAc. The organic
layer is dried (MgSO₄) and concentrated under reduced
pressure to give 4-(N-t-butoxycarbonylamino)pyridine
(4.08 g, 99%). ¹H NMR (DMSO) δ 9.84 (1H, s), 8.35 (2H,
d, J = 6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 7 Hz), 1.49 (9H, s).

15 4-(N-t-Butoxycarbonylamino) nicotinic acid. n-Butyl lithium (2.18 M, 24 mL, 52.51 mmol) is added slowly to a solution of 4-(N-t-butoxycarbonylamino)pyridine (4.08 g, 21 mmol) in THF (50 mL, stirred under N_2 at -78 °C'. The solution is allowed to warm to 20 0°C, stirred for 3 h, then cooled again to -78 °C and poured into ether (100 mL) containing dry ice. The solution is warmed to room temperature with constant stirring. Water is added and the mixture is neutralized with acetic acid. The resulting solid is collected by vacuum filtration and dried in a vacuum oven 25 to give 4-(N-t-butoxycarbonylamino)nicotinic acid (2.72 g, 54%) as a brown solid. ¹H NMR (DMSO) δ 11.75 (1H, brs), 8.95 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.20 (1H, d, J = 6.0 Hz), 1.49 (9H, s).

4-Amino nicotinic acid. A mixture of 4(N-t-butoxycarbonylamino)nicotinic acid (2.72 g, 11.4

-75-

mmol), TFA (10 mL), and CH₂Cl₂ (20 mL) is stirred at room temperature for 12 h. The volatiles are removed under reduced pressure, and the resulting crude 4-amino nicotinic acid is used directly in the next reaction.

5

10

15

20

25

3H-Pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one. Crude 4-amino nicotinic acid (2.72 g, 11.4 mmol) in formamide (20 mL) is heated to 170°C for 12 h. The volatiles are distilled out under reduced pressure (0.8 mmHg). The residual solid is then purified on a medium pressure silica gel column, eluting with 10% MeOH in CHCl₃ to give 3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one (780 mg, 47%) as a whitish yellow solid. 1H NMR (DMSO) δ 12.64 (1H, brs), 9.28 (1H, s), 8.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.30 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 5.8 Hz).

3H-Pyrido [4,3-d] pyrimidin-4-thione.

Phosphorous pentasulfide (2.59 g, 5.83 mmol) is added to a solution of 3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one (780 mg, 5.3 mmol) in pyridine (5 mL). The mixture is refluxed for 5 h. On cooling a precipitate forms and the supernatent is decanted off. The solid is suspended in water (20 mL) and then filtered to yield 3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-thione (676 mg, 78%) as a black solid. ¹H NMR (DMSO) δ 14.53 (1H, brs), 9.65 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.32 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz).

4-Methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine. A
mixture of 3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-thione (676 mg,
4.14 mmol), triethylamine (1.4 mL, 10.31 mmol), DMSO

(4 mL), and iodomethane (0.48 mL, 7.72 mmol) is
stirred for 12 h under N₂ at 25°C. The mixture is

5

poured onto water and extracted with EtOAc. The organic extracts are dried (MgSO₄), and the solvent is removed under reduced pressure to yield 4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (1.15 g, quant.) as a brown solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.52 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8 Hz), 2.75 (1H, s).

4-Anilinopyrido[4,3-d]pyrimidine. A mixture
of 4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (174 mg, 0.97

mmol), and aniline (186.2 mg, 1.99 mmol) in EtOH (2
mL) is refluxed under N₂ for 12 h. Cooling to 0°C forms a solid which is filtered to yield 4-anilinopyrido[4,3-d]pyrimidine (34.5 mg, 16%). HNMR (DMSO) δ

10.29 (1H, brs), 9.86 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 5.8

Hz), 8.72 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.45 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.3 Hz).

Example 11

4-(3-Bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 4-methylthiopyrido[4,3-d] pyrimidine (171 mg, 0.96 mmol), (see previous experimental) and 3-bromoaniline (1 mL) is heated to 100°C for 2 h. A solid precipitates on cooling and is collected by vacuum filtration and then recrystallized from EtOH to yield 4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (30 mg, 10%). ¹H NMR (DMSO) δ 10.33 (1H, s), 9.86 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.79 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.40 (2H, dt, J_d = 8.0 Hz, J_t = 1.5 Hz).

Example 12

4-(3-Bromoanilino)-7-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidine

3-Cyano-4,6-diaminopyridine. Crude 2-bromo-3-cyano-4,6-diaminopyridine [W.J.Middleton, US Patent 2,790,806 (April 30, 1957), Du Pont; Chem. Abst. 5 51:P14829 (1957), see also next experimental] (15.1 g, 0.071 mole) is hydrogenated in THF/MeOH (200 mL, 2:1) containing KOAc (7.0 g, 0.071 mole) and 5% Pd/C (4 g) at 55 p.s.i. and 20 °C for 7 days. Filtration over celite, washing with THF/MeOH and removal of the 10 solvent gives a solid, which is dissolved in dilute HCl and water. Adjustment of the solution pH to 10 (conc. NaOH) and cooling gives 3-cyano-4,6diaminopyridine (6.58 g, 69%) as a yellow solid, mp 197-198 °C [Metzger, R.; Oberdorfer, J.; Schwager, C.; 15 Thielecke, W.; Boldt, P. Liebigs Ann. Chem. 1980, 946-953 record mp (benzene) 205 °C]. Extraction of the remaining liquor with EtOAc (4 x 200 mL) gives further product (2.12 g, 22%). ¹H NMR (DMSO) δ 7.91 (1H, s), 6.26, 6.24 (2H, 2H, brs), 5.63 (1H, s). 20

4.6-Diamino-3-pyridylcarboxamide. 3-Cyano-4,6-diaminopyridine (4.30 g, 0.032 mole) is added to 90% H₂SO₄ (25 mL), then stirred at 60-70 °C for 3 h.

The resulting solution is added to cold conc. NaOH (40%) to give a mixture of 4,6-diamino-3-pyridylcarboxamide and inorganic salts. An analytically pure sample is obtained by chromatography on alumina (10-50% MeOH/CHCl₃) to give a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO) δ 8.15 (1H, s), 6.91 (2H, brs), 7.7-6.3 (2H, brm), 5.78 (2H, brs), 5.56 (1H, s).

-78-

7-Amino-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidine.
Crude 4,6-diamino-3-pyridylcarboxamide (9.2 g) is heated in purified (EtO)₃CH (distilled from Na, 60 mL) at 170 °C for 1.5 d. After removing the solvent, the residue is dissolved in hot 2 M NaOH, filtered, neutralized (conc. HCl) and cooled to give 7-amino-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidine (3.57 g, 69% from the nitrile) as a light brown solid ¹H NMR (DMSO) δ 11.79 (1H, brs), 8.74 (1H, s), 7.97 (1H, s), 6.76 (2H, brs), 6.38 (1H, s).

5

10

7-Fluoro-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidine.

A solution of 7-amino-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidine (1.00 g, 6.17 mmol) in 60% HBF4 (25 mL) at 0 °C is treated with solid NaNO2 (0.85 g, 12.3 mmol, added in portions over 2 h), and is then stirred at 0 °C for a further 1 h and at 20 °C for 30 min. The resulting mixture is ice-cooled, neutralized with saturated aqueous Na2CO3, and extracted with EtOAc (4 x 100 mL). The extract is washed with water, then filtered through silica gel (EtOAc) to give 7-fluoro-4-oxo-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidine (0.48 g, 47%) as a cream solid. ¹H NMR*(DMSO) δ 12.69 (1H, brs), 9.01 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.34 (1H, s)

4-(3-Bromoanilino)-7-fluoropyrido[4,325 dlpyrimidine. A suspension of 7-fluoro-4-oxo-3Hpyrido[4,3-d]pyrimidine (0.23 g, 1.39 mmol) in POCl,
(10 mL) is stirred under reflux for 3.5 h, and is then
concentrated under vacuum. The resulting oil is icecooled, diluted with CH₂Cl₂ (100 mL), saturated aqueous
30 Na₂CO₃ (40 mL) and ice, and stirred at 20 °C for 2 h.
The CH₂Cl₂ extract is separated and the aqueous portion

further extracted with CH_2Cl_2 (2 x 100 mL), and then

-79-

the combined extracts are dried (Na₂SO₄) and filtered to give crude 4-chloro-7-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidine. 3-Bromoaniline (1.26 g, 7.35 mmole), 3-bromoaniline hydrochloride (20 mg) and dry isopropanol (5 mL) are added, then the resulting solution is concentrated under vacuum to remove the CH₂Cl₂ and stirred at 20 °C for 1 h. Upon addition of dilute NaHCO₃ and water, the product crystallises. Filtration, washing with water and CH₂Cl₂, gives pure 4-(3-bromoanilino)-7-fluoropyrido[4,3-d]pyrimidine (297 mg, 67 %) as a cream solid. ¹H NMR (DMSO) δ 10.38 (1H, brs), 9.59 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.38 (3H, m).

Example 13

5

10

15 7-Amino-4-anilinopyrido[4,3-d]pyrimidine

4.6-Diamino-2-bromo-3-cyanopyridine. bubbled for 2 h into a mixture of malononitrile (16.3 g, 0.247 mol) and toluene (400 mL) at 0°C. A light yellow precipitate forms. The reaction mixture is 20 then heated at 100°C for 2 h, with much gas evolution. After cooling to room temperature, the yellow solid is isolated via suction filtration, washed with toluene and air dried. The solid (25.96 g) is mixed with water (500 mL), and the pH of the suspension is adjusted to 9 ~ 10 with NH_4OH (conc. ~ 15 mL). After 25 stirring at room temperature for 1 h, the mixture is filtered. Recrystallization from EtOH affords a yellow solid. After drying at 60°C in a vacuum oven, 4,6-diamino-2-bromo-3-cyanopyridine (12.95 g, 49%) is obtained. ^{1}H NMR (DMSO) δ 6.67 (2H,brs), 6.55 30 (2H, brs), 5.59 (1H,s).

-80-

2.4-Diamino-5-cyanopyridinium acetate. 4,6-Diamino-2-bromo-3-cyanopyridine (12.77 g, 60 mmol) is hydrogenated in THF/MeOH (240 mL, 2:1) containing KOAc (5.9 g, 60 mmol) and 20% Pd/C (0.5 g) at 18 psi at 25°C for 4 h. The mixture is celite filtered and the solvent is stripped under reduced pressure to give a solid (11.15 g) which is stirred with THF (100 mL) at room temperature for 20 min. The mixture is refiltered and the filtrate is stripped to dryness to give the desired product. After drying in a vacuum oven, 2,4-diamino-5-cyanopyridinium acetate (10.65 g, 92%) is collected as a yellow solid. H NMR (DMSO) δ 7.90 (1H, s), 6.26 (4H, brs), 5.62 (1H, s), 1.90 (3H s).

5

10

15 7-Amino-4-thiono-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidine. A mixture of 2,4-diamino-5-cyanopyridinium acetate (0.199 g, 1.0 mmol), triethyl orthoformate (1.95 mL) and Ac,0 (1.95 mL) is refluxed under N_2 with stirring for 3 h. The solvent is then stripped and the residue is dissolved in MeOH (10 mL) containing NaOMe (0.81 g, 20 15 mmol). H₂S is bubbled through the mixture for ~5 min, which is then refluxed overnight. After the solvent is stripped, the residue is dissolved in hot water and boiled with charcoal. After filtration, the 25 filtrate is neutralized with acetic acid whilst hot to generate a yellow solid. On cooling, the solid is collected by suction filtration, and is dried in a vacuum oven overnight. 7-Amino-4-thiono-3Hpyrido[4,3-d]pyrimidine (84 mg, 51%) is isolated as 30 light yellow solid. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.82 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.61(2H, brs) 6.43 (1H, s).

-81-

7-Amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine.

NEt₃ (6 mL, 43 mmol) is added to a solution of 7-amino-4-thiono-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidine (0.77 g, 4.3 mmol) in DMSO (7 mL) stirred under N₂ at 25°C. After the two phases have been stirred for 20 min, MeI (0.26 mL, 4.2 mmol) is added. After 2 h, the reaction mixture is poured onto stirring ice-water. Solid forms instantly. After further cooling at 0°C, the solid is collected by suction filtration and dried in a vacuum oven to give 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (0.564 g, 68%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.98 (1H, s), 8.71 (1H, s), 6.94 (2H, brs), 6.49 (1H, s) 2.63 (3H, s).

7-Amino-4-anilinopyrido[4.3-d]pyrimidine. A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (0.136 g, 0.7 mmol) and aniline (0.5 mL, 5.5 mmol) is 15 refluxed under N_2 at 180°C for 2 h. The reaction mixture is cooled to 25°C, when it precipitates. The solid is collected by suction filtration and recrystallized from isopropanol, and dried in a vacuum oven overnight. 7-Amino-4-anilinopyrido[4,3-20 d]pyrimidine (84 mg, 51%) is isolated as a light yellow solid. 1 H NMR (DMSO) δ 9.82 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.61 (2H, t)25 brs) 6.43 (1H, s).

Example 14

7-Amino-4-(3-hydroxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (299 mg, 1.56 mmole) and 3-aminophenol (1.60 g, 14.7 mmole) is stirred at 160 °C for 15 min. The resulting product is chromatographed over silica

5

gel (9% MeOH/CH₂Cl₂) to give 7-amino-4-(3-hydroxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (108 mg, 18%) as a pale orange solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.69 (1H, brs), 9.44 (1H, brs), 9.33 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.37 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.21 (1H, brd, J = 8.4 Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.59 (2H, brs), 6.53 (1H, ddd, J = 7.9, 2.2, 0.8 Hz), 6.43 (1H, s).

Example 15

7-Amino-4-(3-methoxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (226 mg, 1.18 mmol) (described in the previous experimental) and m-anisidine (1.00 mL, 8.90 mmol) is stirred under N₂ at 190 °C for 1.5 h. The resulting product is chromatographed over silica gel (5-7% EtOH/EtOAc) to give 7-amino-4-(3-methoxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (136 mg, 43%) as a light brown solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.78 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.50 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J = 8.0 H²), 7.28 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.61 (2H, brs), 6.45 (1H, s), 3.77 (3H, s).

Example 16

7-Amino-4-(2-methoxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido [4,3-d] pyrimidine (227 mg, 1.18 mmole) and o-anisidine (1.00 mL, 8.87 mmol) is stirred under N₂ at 180 °C for 2.5 h. The resulting product is chromatographed over silica gel (5% EtOH/EtOAc) to give 7-amino-4-(2-methoxyanilino)pyrido [4,3-d] pyrimidine (147 mg, 47%) as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.44 (1H, brs), 9.25

(1H, s), 8.22 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.24 (1H, ddd, J = 8.1, 7.4, 1.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 6.98 (1H, dt, $J_d = 1.3$ Hz, $J_t = 7.5$ Hz), 6.52 (2H, brs), 6.41 (1H, s), 3.79 (3H, s).

5 Example 17

7-Amino-4-(3-aminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3d]pyrimidine (307 mg, 1.60 mmol) (described in a previous experimental) and 3-nitroaniline (2.00 g, 14.5 mmol) is stirred at 200 °C for 1.5 h, and the 10 crude product is suspended in MeOH/THF (4:1, 250 mL) and hydrogenated over 5% Pd/C (2 g) at 60 psi and 20 °C for 24 h. The solution is filtered over celite, washing thoroughly (hot MeOH), and is then absorbed onto alumina and chromatographed on alumina (4-8% 15 EtOH/CHCl₃) to give 7-amino-4-(3aminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (66 mg, 16%) as a green solid,. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.57 (1H, brs), 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.04 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.88 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 6.55 (2H, 20 brs), 6.40 (1H, s), 6.34 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 5.10 (2H, brs).

Example 18

7-Amino-4-(4-aminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

-84-

give 7-amino-4-(4-acetamidoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (110 mg, 52%) as a pale yellow solid. 1 H NMR (DMSO) δ 9.94, 9.79 (1H, 1H, 2 brs), 9.31 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.57 (2H, brs), 6.43 (1H, s), 2.05 (3H, s).

7-Amino-4-(4-aminoanilino)pyrido[4,3-

dlpyrimidine. A solution of 7-amino-4-(4acetamidoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (0.30 g, 1.02
mmole) in aqueous NaOH (2 M, 10 mL) and MeOH (10 mL)

is stirred at 100 °C for 7 h. The resulting product is chromatographed over alumina (3-4% EtOH/CHCl₃) to give 7-amino-4-(4-aminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (86 mg, 33%) as an orange solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.58 (1H, brs), 9.24 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.31 (2H d, J = 8.6 Hz), 6.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.48 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 5.00 (2H, brs).

Example 19

5

7-Amino-4-(3-dimethylaminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d] pyrimidine (245 mg, 1.28 mmol) (described in a previous experimental) and N,N-dimethyl-1,3-phenylenediamine (1.60 g, 11.8 mmol) is stirred under N₂ at 190 °C for 1 h, and the resulting product is chromatographed (twice) over alumina (3% EtOH/CHCl₃) to give 7-amino-4-(3-dimethylaminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (113 mg, 32%) as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.66 (1H, brs), 9.33 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.22 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 7.16 (2H, m), 6.57 (2H, brs), 6.51 (1H, ddd, J = 8.0, 2.3, 1.2 Hz), 6.42 (1H, s), 2.91 (6H, s).

5

10

-85-

Example 20

7-Amino-4-(4-dimethylaminoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido [4,3-d] pyrimidine (256 mg, 1.33 mmole) and N,N-dimethyl-1,4-phenylenediamine (1.95 g, 14.4 mmole) is stirred under N_2 at 190 °C for 20 min. The resulting product is chromatographed over alumina (3-7% EtOH/CHCl₃) to give 7-amino-4-(4-dimethylaminoanilino)pyrido [4,3-d] pyrimidine (198 mg, 53%) as an orange solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.67 (1H, brs), 9.27 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.51 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.51 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 2.89 (6H, s).

Example 21

7-Amino-4-(2-nitroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

15 A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3d]pyrimidine (220 mg, 1.15 mmole) and 2-nitroaniline (2.00 g, 14.5 mmole) is heated to 100 °C, then excess dry HCl gas is added to the hot stirred solution, and the mixture stirred at 160 °C for 20 min. resulting product is neutralized with excess NaHCO3, 20 dissolved in MeOH/CHCl3, dried onto silica gel and chromatographed over silica gel (2-4% MeOH/CH2Cl2) to give 7-amino-4-(2-nitroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (108 mg, 33%) as a yellow brown solid. 1H NMR (DMSO) δ 10.40 (1H, brs), 9.24 (1H, brs), 8.20 (1H, brs), 8.12 25 (1H, brs), 8.01 (2H, brs), 7.75 (1H, brs), 6.70 (2H, brs), 6.43 (1H, brs).

Example 22

7-Amino-4-(3-nitroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido [4,3-d] pyrimidine (127 mg, 0.66 mmol) (described in a previous experimental) and 3-nitroaniline (1.70 g, 12.3 mmol) is stirred under N₂ at 200°C for 1.5 h. The resulting product is chromatographed over alumina (5-20% EtOH/CHCl₃) to give 7-amino-4-(3-nitroanilino) pyrido [4,3-d] pyrimidine (81 mg, 39%) as a brown solid. ¹H NMR (DMSO) δ 10.17 (1H, brs), 9.37 (1H, s), 8.87 (1H, brs), 8.48 (1H, s), 8.33 (1H, brd, J = 7.5 Hz), 7.95 (1H, ddd, J = 8.2, 2.1, 1.0 Hz), 7.67 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.70 (2H, brs), 6.47 (1H, s).

Example 23

15 7-Amino-4-(3-fluoroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido [4,3-d] pyrimidine (215 mg, 1.12 mmol) and 3-fluoroaniline (1.16 g, 10.4 mmol) is stirred at 160 °C for 30 min. The resulting product is chromatographed over silica gel (6-7% MeOH/CH₂Cl₂) to give 7-amino-4-(3-fluoroanilino) pyrido [4,3-d] pyrimidine (185 mg, 65%) as a white solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.94 (1H, brs), 9.36 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.91 (1H, brd, J = 11.9 Hz), 7.63 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 15.7, 7.7 Hz), 6.93 (1H, dt, J_t = 8.5 Hz, J_d = 2.4 Hz), 6.68 (2H, brs), 6.38 (1H, s).

Example 24

7-Amino-4-(3-chloroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido [4,3-d] pyrimidine (208 mg, 1.08 mmol) and 3-chloroaniline (1.21 g, 9.48 mmol) is stirred at 150 °C for 20 min. The resulting product is chromatographed over alumina (5-10% MeOH/CH₂Cl₂) to give 7-amino-4-(3-chloroanilino)pyrido [4,3-d] pyrimidine (177 mg, 60%) as a white solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.92 (1H,brs), 9.35 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.08 (1H, brs), 7.79 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 6.68 (2H, brs), 6.46 (1H, s).

Example 25

7-Amino-4-(3,4-dichloroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido [4,3-d] pyrimidine (247 mg, 1.29 mmol) and 3,4-dichloroaniline (1.50 g, 9.26 mmol) is stirred at 165 °C for 30 min. The resulting product is chromatographed over silica gel (7-8% MeOH/CH₂Cl₂) to give 7-amino-4-(3,4-dichloroanilino)pyrido [4,3-d] pyrimidine (252 mg, 64%) as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.97 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.29 (1H, brs), 7.86 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.70 (2H, brs), 6.46 (1H, s).

25 Example 26

7-Amino-4-(2-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (198 mg, 1.03 mmol) (described in a previous experimental) and 2-bromoaniline (1.00 mL,

9.18 mmol) is stirred under N₂ at 180°C for 2.5 h, and the resulting product is chromatographed on alumina (1% EtOH/CHCl₃) to give 7-amino-4-(2-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (108 mg, 33%) as a pale yellow solid, H NMR (DMSO) δ 9.91 (1H, brs), 9.27 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50 (1H, m), 7.44 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.25 (1H, m), 6.59 (2H, brs), 6.42 (1H, s).

Example 27

10 7-Amino-4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (167 mg, 0.87 mmol) (described in a previous experimental) and 3-bromoaniline (0.75 mL, 7.8 mmol) is stirred under N₂ at 190°C for 2.5 h, and the precipitate which appears on cooling is recrystallized from PriOH. ¹H NMR (DMSO) δ 9.91 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.68 (2H, brs), 6.45 (1H, s).

20 Example 28

7-Amino-4-(4-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (261 mg, 1.36 mmole) and 4-bromoaniline (1.00 g, 5.81 mmole) is stirred under N₂ at 200 °C for 15 min. The resulting product is chromatographed on silica gel (10-15% EtOH/EtOAc) to give 7-amino-4-(4-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (200 mg, 46%) as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.88 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz),

7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.64 (2H, brs), 6.44 (1H, s).

Example 29

7-Amino-4-(3-iodoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

- A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (72 mg, 0.37 mmol) and 3-iodoaniline (1.25 g, 5.71 mmol) is stirred at 160 °C for 30 min. The resulting product is chromatographed over silica gel (5-7% MeOH/CH₂Cl₂) to give 7-amino-4-(3-iodoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (83 mg, 61%) as a light brown rosettes. ¹H NMR (DMSO) δ 9.84 (1H, brs),
- light brown rosettes. ¹H NMR (DMSO) δ 9.84 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.30 (1H, brs), 7.90 (1H, dd, J = 7.9, 0.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.18 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.66 (2H, brs), 6.46 (1H, s).

. 15 <u>Example 30</u>

7-Amino-4-(2-trifluoromethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d] pyrimidine (300 mg, 1.56 mmol), 2-aminobenzotri-fluoride hydrochloride (1.00 g, 5.06 mmol) and 2-aminobenzotrifluoride (2.00 g, 12.4 mmol) is stirred at 160 °C for 10 min. The resulting product is neutralized with excess NaHCO₃, dissolved in MeOH/CHCl₃, dried onto silica gel and chromatographed over silica gel (6-7% MeOH/CH₂Cl₂) to give 7-amino-4-(2-trifluoro-methylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (194 mg, 41%) as a cream solid, mp (MeOH/CHCl₃/light petroleum) 126-130 °C (dec.). ¹H NMR (DMSO) δ 10.60 (1H, brs), 9.17 (1H, brs), 8.13 (1H, brs), 7.76, 7.69 (1H, 1H, m, m), 7.45 (2H, m), 6.66 (2H, brs), 6.36 (1H, s).

-90-

Example 31

7-Amino-4-(3-trifluoromethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3d]pyrimidine (234 mg, 1.22 mmol) (described in a 5 previous experimental) and 3-aminobenzotrifluoride (2.00 mL, 16.0 mmol) is stirred under N_2 at 190-200°C for 2 h, and the resulting product is then chromatographed over silica gel (5-10% EtOH/EtOAc), and then over alumina (5-7% EtOH/CHCl3) to give 7amino-4-(3-trifluoromethylanilino)pyrido[4,3-10 d]pyrimidine (157 mg, 42%) as a cream solid. 1H NMR (DMSO) δ 10.04 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, t, J= 8.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.69 (2H, brs), 15 6.47 (1H, s).

Example 32

7-Amino-4-(4-trifluoromethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3d]pyrimidine (390 mg, 2.03 mmol), 4-aminobenzotri-20 fluoride hydrochloride (0.40 g, 2.02 mmol) and 4aminobenzotrifluoride (1.61 g, 10.0 mmol) is stirred at 180 °C for 2 min. The resulting product is neutralized with excess NaHCO3, dissolved in MeOH/CHCl3, dried onto alumina and chromatographed over alumina 25 (4-7% MeOH/CH₂Cl₂) to give 7-amino-4-(4-trifluoromethylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (390 mg, 63%) as a cream solid. Analytically pure material was obtained by further chromatography over silica gel (5% MeOH/CH₂Cl₂) to give pale yellow needles. ¹H NMR (DMSO) δ 10.09 (1H, brs), 9.40 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.13 30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.72(2H, brs), 6.40 (1H, s).

-91-

Example 33

4-(3-Bromoanilino)-7-methylaminopyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-fluoro-4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (74 mg, 0.23 mmol), triethylamine (7 mL, 50 mmol) and methylamine hydrochloride 5 (3.0 g, 44 mmol) in isopropanol (30 mL) contained in a steel bomb is stirred at 95 °C (oil bath) for 5 h. The resulting mixture is concentrated under vacuum, basified with aqueous Na₂CO₃, diluted with water and 10 extracted with EtOAc (3 x 100 mL). Chromatography of this extract on silica gel (3 % MeOH/CH₂Cl₂) gives 4-(3-bromoanilino) -7-methylaminopyrido[4,3-d]pyrimidine (50 mg, 65%) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (DMSO) δ ' 9.93 (1H, brs), 9.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.915 Hz), 7.30 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 7.19 (iH, q, J = 4.7Hz), 6.35 (1H, s), 2.85 (3H, d, J = 4.8 Hz).

Example 34

4-(3-Bromoanilino):7-dimethylaminopyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-fluoro-4-(3-20 bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (101 mg, 0.32 mmol), triethylamine (4.4 mL, 32 mmole) and dimethylamine hydrochloride (2.58 g, 32 mmol) in isopropanol (30 mL) contained in a steel bomb is stirred at 100 °C (oil bath) for 4 h. The resulting 25 solution is concentrated under vacuum, basified with aqueous Na,CO, and diluted with water to give a solid. Filtration and recrystallisation from MeOH/CHCl, gives 7-dimethylamino-4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-30 d]pyrimidine (102 mg, 94%) as a pale yellow solid. H NMR (DMSO) δ 9.93 (1H, brs), 9.42 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H.

t, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 6.53 (1H, s), 3.16 (6H, s).

Example 35

4-[N-(3-Bromophenyl)-N-methylamino]-7-methylaminopyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-fluoro-4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (100 mg, 0.31 mmole), triethylamine (4.4 mL, 32 mmole) and methylamine hydrochloride (2.12 g, 32 mmole) in isopropanol (30 mL) contained in a steel bomb is stirred at 100 °C (oil bath) 10 for 5 h. The resulting mixture is concentrated under vacuum, basified with aqueous Na2CO3, diluted with water and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). Chromatography of this extract on silica gel (1-2% MeOH/CH,Cl,) gives 4-[N-(3-bromophenyl)-N-methylamino]-15 7-methylaminopyrido[4,3-d]pyrimidine (23 mg, 21%) as a pale yellow solid. ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.14 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, ddd, J =7.9, 1.8, 0.8 Hz), 7.03 (1H, brq, J = 4.9 Hz), 7.01 20 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.82 (1H, ddd, J = 7.8, 1.8, 0.9)Hz), 6.25 (1H, s), 3.40 (3H, s), 2.73 (3H, d, J = 4.9Hz).

Example 36

7-Acetylamino-4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-(3-bromoanilino) pyrido[4,3-d]pyrimidine (0.154 g, 0.49 mmol), acetic
anhydride (0.14 mL, 1.5 mmol), triethylamine (0.14 mL,
1.0 mmol) and a catalytic amount of 4-(N,N-dimethylamino)pyridine are stirred under N₂ at room temperature
for 18 h. The reaction is then quenched by addition of
ice water. The dark precipitate is collected by

5

Buchner filtration and is purified by preparative tlc (Rf = 0.25, 7% MeOH/CHCl₃). Recrystallization from EtOH gives 7-acetylamino-4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-d]-pyrimidine (13.5 mg, 7.7%). 1 H NMR (DMSO) δ 10.92 (1H, s), 10.22 (1H, s), 9.64 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.21 (1H,s), 7.88 (1H, d, J = 7.7Hz) 7.41-7.34 (3H, m), 2.16 (3H, s).

Example 37

4-(3-Bromoanilino)-7-methoxypyrido[4,3-d]pyrimidine

A solution of 7-fluoro-4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (100 mg, 0.31 mmol) in 1 M
sodium methoxide-methanol (30 mL) is stirred under
reflux for 42 h. The resulting mixture is concentrated
under reduced pressure, diluted with water and neutralized with dilute HCl to give 7-methoxy-4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (92 mg, 89%) as a
white solid. H NMR (DMSO) δ 10.22 (1H, brs), 9.57 (1H,
s), 8.63 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.86 (1H, brd, J = 7.9
Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.9,
1.5 Hz), 6.96 (1H, s), 4.00 (3H, s).

Example 38

4-Benzylaminopyrido [4,3-d] pyrimidine

4-Methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (160.4 mg, 0.902 mmol), and benzylamine (106.3 mg, 0.992 mmol) in EtOH (2 mL) are heated at 80°C for 12 h, and then the solvent is removed under reduced pressure. The resulting solid is suspended in CH₂Cl₂, filtered, and the resulting solid is purified by preparative tlc on silica, eluting with 5% MeOH in CHCl₃. Removal of the solvent under reduced pressure yields 4-

-94-

benzylaminopyrido [4,3-d] pyrimidine (36 mg, 17%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.60 (1H, s), 9.37 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.72 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.57 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.25 (1H, t, J=7.2 Hz), 4.81 (2H, d, J = 5.8 Hz).

Example 39

5

4-([R]-1-Phenylethylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

To a mixture of 4-methylthiopyrido[4,3-d] pyrimidine (85 mg, 0.48 mmol) and EtOH (2.5 mL) is 10 added R-methylbenzylamine (0.13 mL, 1.0 mmol) dropwise. The resulting mixture is refluxed at 80°C for 20 h. The solvent is removed under reduced pressure to give an oil which is crystallized from 15 MeOH to give 4-([R]-1-phenylethylamino)pyrido[4,3d]pyrimidine (41.6 mg, 35%), mp 138-138.5°C. 1H NMR (DMSO) δ 9.77 (1H, d, J = 0.7 Hz), 9.00 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.54 (1H, s), 7.53(1H, dd, J = 5.8, 0.5 Hz), 7.45 (2H, d, J = 7.2 Hz),7.33 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.23 (1H, tt, J = 7.5, 1.2 20 Hz), 5.63 (1 H_{\star} , p, J = 7.2 Hz), 1.61 (3 H_{\star} , t, J = 7.0 Hz).

Example 40

7-Amino-4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 2,4-diamino,5-cyanopyridinium acetate (8.78 g, 45 mmol), formic acid (10.66 g, 0.204 mol) and benzylamine (45 mL, 0.41 mol) is heated at 200°C under N₂ for 2 h. Upon cooling, it solidifies. Water (500 mL) is added and the gummy solid/water mixture is stirred for ~20 min. at 0°C. The liquid is

decanted. The solid is washed with water and then recrystallized from isopropanol (25 mL). After drying in a vacuum oven overnight, 7-amino-2-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidine (8.29 g, 73%) is obtained as a light yellow solid. H NMR (DMSO) δ 9.10 (1H, s), 8.85 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.25 (1H, s), 7.21-7.36 (5H, m), 6.46 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 4.74 (2H, d, J = 6.0 Hz).

Example 41

10 7-Amino-4-([R]-1-phenylethylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of [R]-1-phenylethylamine (0.072 mL, 0.55 mmol) and 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3d)pyrimidine (97 mg, 0.5 mmol) (described in a previous experimental) is heated at 180°C under N_2 for 1.5 hr. The reaction is then cooled to room 15 temperature producing a precipitate. The mixture is added to water and CHCl3 sonicated and filtered. The phases are separated and the aqueous phase is extracted with CHCl3. The combined extracts are washed with water, saturated brine and dried $(MgSO_4)$. The 20 solvent is removed under reduced pressure and the residue purified by using preparative tlc (5% MeOH/CHCl3) and recrystallization from CHCl3 to give 7-amino-4-([R]-1-phenylethylamino)pyrido[4,3d]pyrimidine (14.5 mg, 11%), mp 231.8-232.1°C. ^{1}H NMR 25 (DMSO) δ 9.23 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.19 (1H, s), 7.41 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.31 (2H, t, J =8.0 Hz, 7.21 (1H, tt, J = 7.4, 1.2 Hz), 6.45 (2H, s), 6.33 (1H, s), 5.56 (1H, p, J = 7.2 Hz), 1.55 (3H, d, J 30 = 7.0 Hz).

5

Example 42

7-Amino-4-(2-aminobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (136 mg, 0.71 mmol) (described in a previous experimental) and 2-aminobenzylamine (1.70 g, 13.8 mmol) in isopropanol (5 mL) is stirred at reflux for 1 h, and the resulting product is chromatographed on silica gel (7-20% EtOH/EtOAc) and alumina (6-10% EtOH/CHCl₃) to give 7-amino-4-(2-

aminobenzylamino)pyrido [4,3-d]pyrimidine (89 mg, 47%) as a white solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.08 (1H, s), 8.68 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.96 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.51 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.46 (2H, brs),

15 6.35 (1H, s), 5.20 (2 H, brs), 4.56 (2H, d, J = 5.8 Hz).

Example 43

7-Amino-4-(3-dimethylaminobenzylamino)pyrido[4,3-d]-pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (236 mg, 1.23 mmol) (described in a previous experimental) and 3-dimethylamino-benzylamine (1.36 g, 9.07 mmol) in isopropanol (5 mL) is stirred under N₂ at reflux for 1 h, and the resulting product is chromatographed on silica gel (10-15% EtOH/EtOAc), then on alumina (1% EtOH/CHCl₃) to give 7-amino-4-(3-dimethylaminobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (145 mg, 40%) as a white solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.11 (1H, s), 8.79 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.26 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.0, 7.7 Hz), 6.73 (1H, brs), 6.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 6.44 (2H,

brs), 6.35 (1H, s), 4.67 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.86 (6H, s).

Example 44

7-Amino-4-(3-nitrobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (228 mg, 1.19 mmol) (described in a previous experimental) and 3-nitrobenzylamine (0.81 g, 5.33 mmol) is stirred under N₂ at 150-160 °C for 1.5 h, and the resulting product chromatographed on silica gel (5-10% EtOH/EtOAc) to give 7-amino-4-(3-nitrobenzylmino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (151 mg, 43%) as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.11 (1H, s), 8.98 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.26 (1H, s), 8.22 (1H, brs), 8.12 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.50 (2H, brs), 6.38 (1H, s), 4.85 (2H, d, J = 5.8 Hz).

Example 45

7-Amino-4-(3-methoxybenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-20 d]pyrimidine (136 mg, 0.71 mmol) (described in a previous experimental) and 3-methoxybenzylamine (1.37 g, 10.0 mmol) in isopropanol (3 mL) is stirred under N_2 at reflux for 3 h. Evaporation of the solvent and chromatography on silica gel (5-10% EtOH/EtOAc) gives 7-amino-4-(3-methoxybenzylamino)pyrido[4,3-25 d]pyrimidine (153 mg, 77%) as a white solid. 1H NMR (DMSO) δ 9.11 (1H, s), 8.83 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.26 (1H, s), 7.24 (1H, dt, $J_d = 0.8 \text{ Hz}$, $J_t = 8.1 \text{ Hz}$), 6.92 (2H, m), 6.81 $(1H, dt, J_d = 8.2 Hz, J_t = 1.2 Hz)$, 6.46 30 (2H, brs), 6.37 (1H, s), 4.71 (2H, d, J = 5.8 Hz),3.73 (3H, s).

-98-

Example 46

7-Amino-4-(4-chlorobenzylamino) pyrido [4,3-d] pyrimidine mesylate

The free base (56 mg, 0.20 mmol) (prepared
from 2,4-diamino,5-cyanopyridinium acetate, formic
acid and 4-chlorobenzylamine at 200°C as described in
a previous example is precipitated from acetone
solution with methanesulfonic acid (105 μL, 0.23 mmol)
to give a polymesylate salt. H NMR (DMSO) δ 10.59
(1H, t, J = 5.6 Hz), 9.24(1H, s), 8.69 (1H, s), 7.42
(4H, s), 6.42 (1H, s), 5.8 (~6H, vbrs), 4.89 (2H, d, J
= 5.8 Hz), 2.41 (~7.5H, s).

Example 47

7-Amino-4-(2-bromobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

15 A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3d]pyrimidine (225 mg, 1.17 mmol) (described in a previous experimental) and 2-bromobenzylamine (0.84 g, 4.52 mmol) is stirred under N_2 at 140 °C for 1 h, and the resulting product chromatographed on silica gel 20 (1-5% EtOH/EtOAc) to give 7-amino-4-(2bromobenzylamino) pyrido [4,3-d] pyrimidine (175 mg, 45%) as a light brown solid. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.16 (1H, s), 8.85 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.24 (1H, s), 7.64 (1H, d, J= 7.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.7, 7.1 Hz), 7.31 (1H,25 dd, J = 7.7, 2.4 Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 7.8, 6.9, 2.4Hz), 6.50 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 4.74 (2H, d, J =5.7 Hz).

-99-

Example 48

7-Amino-4-(3-bromobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (228 mg, 1.19 mmol) (described in a previous experimental) and 3-bromobenzylamine (0.84 g, 4.52 mmol) is stirred under N₂ at 140°C for 1 h. The resulting product is chromatographed on silica gel (2-10% EtOH/EtOAc) to give 7-amino-4-[(3-bromophenyl)methylamino]pyrido[4,3-d]pyrimidine (203 mg, 52%) as a light brown solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.09 (1H, s), 8.86 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 7.8 Hz,), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.7 Hz), 6.48 (2H, s), 6.37 (1H, s), 4.73 (2H, d, J = 5.8 Hz).

15 Example 49

7-Amino-4-(4-bromobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (234 mg, 1.22 mmol) (described in a previous experimental) and 4-bromobenzylamine (0.84 g, 4.52 mmol) is stirred under N₂ at 140 °C for 1 h, and the resulting product chromatographed on silica gel (10% EtOH/EtOAc) to give 7-amino-4-(4-bromobenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (192 mg, 48%) as a cream solid. H NMR (DMSO) δ 9.09 (1H, s), 8.87 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.25 (1H, s), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.37 (1H, s), 4.70 (2H, d, J = 5.8 Hz).

-100-

Example 50

7-Amino-4-(2-trifluoromethylbenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-5]
d]pyrimidine (225 mg, 1.17 mmol) and 2(trifluoromethyl)benzylamine (0.90 mL, 6.42 mmol) is
stirred under N₂ at 150 °C for 1 h. The resulting
product is chromatographed on silica gel (5%
EtOH/EtOAc) to give 7-amino-4-(2trifluoromethylbenzyl) aminopyrido[4,3-d]pyrimidine
(0.22 g, 59%) as a white solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.16
(1H, s), 8.88 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.23 (1H, s), 7.75
(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.50
(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.51
(2H, brs), 6.39 (1H, s), 4.92 (2H, d, J = 5.5 Hz).

Example 51

Hz).

7-Amino-4-(3-trifluoromethylbenzylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-20 d]pyrimidine (225 mg, 1.17 mmole) and 3- (trifluoromethyl)benzylamine (0.63 mL, 4.40 mmole) is stirred under N₂ at 140 °C for 1 h. The resulting product is chromatographed on silica gel (3-5% EtOH/EtOAc) to give 7-amino-4-[(3-trifluoromethylphenyl)methylamino]pyrido[4,3-d]pyrimidine (0.24 g, 63%) as a light brown solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.10 (1H, s), 8.92 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.26 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.49 (2H, brs), 6.38 (1H, s), 4.82 (2H, d, J = 5.8

-101-

Example 52

7-Amino-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)pyrido[4,3-dlpyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-5 d]pyrimidine (225 mg, 1.17 mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzylamine (0.63 mL, 4.42 mmol) is stirred under N_2 at 140 °C for 1 h. The resulting product is chromatographed on alumina (5-10% EtOH/CHCl₃) then silica gel (2-10% EtOH/EtOAc) to give 10 7-amino-4-[(4trifluoromethylphenyl)methylamino]pyrido[4,3d]pyrimidine (0.21 g, 56%) as a light brown solid. 1H NMR (DMSO) δ 9.12 (1H, s), 8.94 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.24 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J= 8.1 Hz), 6.48 (2H, brs), 6.38 (1H, s), 4.82 (2H, d, 15 J = 5.8 Hz).

Example 53

7-Amino-4-(thien-2-ylmethylamino) [4,3-d]pyrimidine dimesylate

The compound is obtained from 2,4-diamino,5-cyanopyridinium acetate (190 mg, 0.98 mmol), formic acid (0.23 g, 4.4 mmol) and thienylmethylamine (1.07 ml, 10 mmol) as described in a previous experimental. The crude product is converted into a dimesylate salt as described previously and recrystallized from PrOH to give 7-amino-4-(thien-2-ylmethylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidine dimesylate in 19% yield. 1H NMR (DMSO & 10.67 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.21 (1H, s), 8.77 (1H, s, 7.48 (1H, dd, J = 5.1, 1.2 Hz) 7.16 (1H, dd, J = 3.4.)

30 0.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 4.8, 3.4 Hz), 6.42 (1H, s. 5.06 (2H, d, J = 5.7 Hz), 2.41 (6H, s).

PCT/US95/00941

-102-

Example 54

7-Acetylamino-4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidine

7-Acetylamino-4-methylthiopyrido[4,3dlpyrimidine. Acetyl chloride (0.70 mL, 9.84 mmol) is added to a solution of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-5 d]pyrimidine (0.20 g, 1.04 mmol) (described in a previous experimental) and Et₃N (1.51 mL, 10.8 mmol) in THF at 0°C, and then the mixture is stirred at 20°C for 4 h. Water (50 mL) was added, then the solution was extracted with EtOAc (3 \times 50 mL). Evaporation and 10 chromatography on alumina (1% EtOH/CHCl,) yields 7acetylamino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (0.12 g, 49%) as a yellow solid, 1 H NMR (DMSO) δ 11.05 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.38 (1H, s), 2.71 15 (3H, s), 2.18 (3H, s).

7-Acetylamino-4-benzylaminopyrido[4,3-dlpyrimidine. A mixture of 7-acetylamino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (0.40 g, 1.71 mmol) and benzylamine (3.0 mL, 9.15 mmol) is stirred under N₂ at 140°C for 1 h, and the resulting product is chromatographed on silica gel (EtOAc) to give 7-acetylamino-4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidine (0.31 g, 62%) as a white solid. ¹H NMR (DMSO) δ 10.79 (1H, s), 9.42 (1H, s), 9.23 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.39 (1H, dt, J_d = 6.9 Hz, J_t =1.7 Hz), 7.34 (1H, tt, J = 7.3, 1.7 Hz), 7.25 (1H, tt, J = 7.1, 1.7 Hz), 4.80 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.15 (3H, s).

-103-

Example 55 4-Anilinopyrido[3,4-d]pyrimidine

20

25

30

4-Carboxamidonicotinic acid. 3,4-Pyridine dicarboxylic anhydride (8.3 g, 55.6 mmol) is added to conc NH₄OH (12 mL) in H₂O (60 mL) stirred at 0°C over 5 min. Upon addition a paste forms which is stirred for 1 h at room temperature. The white paste is sparged with N₂ for 30 min and diluted with H₂O (10 mL) to form a clear solution. Then SO₂ is bubbled through the solution for 15 min reducing its pH to 2. Upon cooling the resulting solid is filtered, rinsed with H₂O, and oven dried to yield 4-carboxamidonicotinic acid (7 g, 76%) as a white solid. ¹H NMR (DMSO) δ 8.93′ (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.08 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 5.0 Hz).

Isoquinolinic imide. 4-Carboxamidonicotinic acid (280 mg, 1.68 mmol) is heated neat at 200°C for 5 h to yield isoquinolinic imide (177.2 mg, 71%) as a white solid. 1 H N/IR (DMSO) δ 11.68 (1H, s), 9.12-9.03 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 5.1 Hz).

3-Amino isonicotinic acid. Bromine (1.71 g) is added to 10% KOH (30 mL) on ice. The resulting solution is added to finely ground isoquinolinic imide (1.46 g, 9.86 mmol). Upon addition the mixture begins to foam. When all of the solid is dissolved up aqueous KOH (15%, 7 mL) is added and the mixture is heated to 80°C for 1 min then cooled. The mixture is neutralized with SO₂, and cooled to 0°C until precipitation occurs. The solid is collected by suction filtration and washed with H₂O, and dried in a vacuum oven to yield of 3-amino isonicotinic acid (485

mg, 36%) as a white solid. ${}^{1}H$ NMR (DMSO) δ 9.5-8.8 (2H, brs), 8.20 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 5 Hz).

3H-Pyrido[3,4-d]pyrimid-4-one. A mixture of 3-amino isonicotinic acid (485 mg, 3.51 mmol) in formamide (3 mL) is heated to 160°C for 12 h. Upon cooling, the resulting solid is filtered and washed with H₂O and dried in a vacuum oven to yield 3H-pyrido[3,4-d]pyrimid-4-one (373 mg, 72%). ¹H NMR

(DMSO) & 12.60 (1H, brs), 9.06 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.23 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.1 Hz).

4-Thiopyrido[3,4-d]pyrimidine. Phosphorous pentasulfide (1.25 g, 2.74 mmol) is added to a solution of 3H-pyrido[3,4-d]pyrimid-4-one (366 mg, 2.49 mmol) in pyridine (4 mL). The mixture is refluxed for 4 h under N₂. The resulting black tar is dissolved in H₂O, and a solid forms. The solid is filtered and washed with H₂O and dried in a vacuum oven to yield 4-thiopyrido[3,4-d]pyrimidine (369.8 mg, 91%) as a yellow solid. 1H NMR (DMSO) δ 14.48 (1H, brs), 9.13 (1H,s), 8.70 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.29 (1H,s), 8.27 (1H, d, J = 5.4 Hz).

4-Methylthiopyrido[3,4-d]pyrimidine. A
mixture of 4-thiopyrido[3,4-d]pyrimidine (369.8 mg,
2.26 mmol), triethylamine (0.6 mL, 4.5 mmol), DMSO (2
mL), and iodomethane (0.24 mL, 3.96 mmol) is stirred
under N2 at 25°C for 12 h. The mixture is poured into
H₂O and the resulting solid is filtered and dried in a
vacuum oven to yield 4-methylthiopyrido[3,4d]pyrimidine (222 mg, 55%) as a brown solid. ¹H NMR

-105-

(DMSO) δ 9.51 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8 Hz).

4-Anilinopyrido [3,4-d] pyrimidine A mixture of 4-methylthiopyrido [3,4-d] pyrimidine (75 mg, 0.42 mmol), and aniline (1 mL) is heated to 100°C under N₂ for 2 h. The reaction mixture is then chromatographed on silica using MPLC and eluting with a gradient system (CHCl₃ to 5% MeOH in CHCl₃). The fractions are concentrated under reduced pressure, and the resulting solid is recrystallized from Et₂O to yield 4-anilinopyrido [3,4-d] pyrimidine (21.2 mg, 23%) as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO) δ 10.09 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.4 Hz).

Example 56

5

10

15

4-(3-Bromoanilino)pyrido[3,4-d]pyrimidine

A mixture of 4-methylthiopyrido[3,4d)pyrimidine (75 mg, 0.42 mmol) (see previous 20 experimental), and 3-bromoaniline (1 mL) is heated to 100°C under N_2 for 2 h. The reaction mixture is then chromatographed on silica using MPLC and eluting with a gradient system (CHCl, to 5% MeOH in CHCl,). fractions are concentrated under reduced pressure, and the resulting solid is recrystallized from Et,O to 25 yield 4-(3-bromoanilino)pyrido[3,4-d]pyrimidine (66 mg, 52.7%) as a light brown solid. ¹H NMR (DMSO) δ 10.15 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.25 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.45-7.37 (2H, m). 30

-106-

Example 57

4-(3-Bromoanilino)-6-fluoropyrido[3,4-d]pyrimidine

5-[N-(tert-Butoxycarbonyl)amino]-2-

fluoropyridine. 5-Amino-2-fluoropyridine is prepared
by hydrogenation (Pd/C) of 2-fluoro-5-nitropyridine
 (obtained from from 2-chloro-5-nitropyridine by
 reaction with KF in MeCN with Ph₄PBr [J.H. Clark and
 D.J. Macquarrie, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 111 114]. Reaction of the crude amine with t-Boc anhydride
gives 5-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-2 fluoropyridine. ¹H NMR (CDCl₃ δ 8.07 (1H, s), 8.05 (1H,
 m), 6.89 (1H, dd, J = 9.2, 3.3 Hz), 6.66 (1H, m), 1.52
 (9H, s).

5-[N-(tert-Butoxycarbonyl)amino]-2-

5-Amino-2-fluoropyridine-4-carboxylic acid.

Reaction of 5-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-2fluoropyridine-4-carboxylic acid (1.0 g, 3.9 mmol)
with TFA as described above gives 5-amino-2fluoropyridine-4-carboxylic acid(0.46 g, 74%). ¹H NMR
(DMSO) δ 7.85 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.5 Hz).

6-Fluoro-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-one.

Reaction of 5-amino-2-fluoropyridine-4-carboxylic acid

with formamide at 140 °C as above gave 6-fluoro-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-one (~20%). 1 H NMR (DMSO) δ 12.48 (1H, m), 8.74 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 3 Hz).

4-(3-Bromoanilino)-6-fluoropyrido[3,4d]pyrimidine. Reaction of 6-fluoro-3H-pyrido[3,4d]pyrimidin-4-one (0.60 g, 3.6 mmol) with POCl₃,
followed by reaction of the crude 4,6-dihalo compound
with 3-bromoaniline gives 4-(3-bromoanilino)-6fluoropyrido[3,4-d]pyrimidine (0.73 g, 63%). ¹H NMR
(DMSO) δ 10.09 (1H, brs), 8.96 (1H, s), 8.75 (1H, s),
8.25 (2H, m), 7.90 (1H, brd, J = 6.5 Hz), 7.44 - 7.34
(2H, m).

Example 58

20

25

15 <u>4-(3-Bromoanilino)-6-chloropyrido[3,4-d]pyrimidine</u>

5-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-2chloropyridine. A mixture of 5-amino-2-chloropyridine
(12.86 g, 0.1 mol), di-tert-butyldicarbonate (24.0g,
0.11 mol) and Et₃N (12.1 g, 1.12 mol) in CH₂Cl₂ (150
mL) is heated under reflux for 12 h, cooled, and the
precipitate is filtered off. The organic layer is
washed with water, dried (CaCl₂) and filtered through a
short column of alumina. Removal of the solvent gives
5-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-chloropyridine
(11.9 g, 52%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.31 (1H, d, J = 2.9
Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.24 (1H, d, J =
8.7 Hz), 7.15 (1H, m), 1.51 (9 H, s).

5-[N-(tert-Butoxycarbonyl)amino]-2chloropyridine-4-carboxylic acid. A solution of 5-[N(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-chloropyridine (22.87 g,

-108-

0.1 mol) and TMEDA (47 mL, 0.31 mol) in dry Et₂O (600 mL) is cooled to -78°C, and n-BuLi (10 M in hexanes, 30 mL, 0.3 mol) is added dropwise. The solution is allowed to warm to -10°C and is then kept at that temperature for 2 h, before being recooled to -78°C. Dry CO₂ is then bubbled in, and the resulting mixture is allowed to warm to 20°C, before being quenched with water (300 mL) containing a small amount of NH₄OH. The resulting aqueous layer is washed with EtOAc, then acidified slowly with dilute HCl to precipitate 5-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-chloropyridine-4-carboxylic acid (15.5 g, 57%). H NMR (DMSO) δ 10.00 (1H, s), 9.13 (1H, s), 7.74 (1H, s), 1.47 (9H, s).

5-Amino-2-chloropyridine-4-carboxylic acid.

- A stirred suspension of 5-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-chloropyridine-4-carboxylic acid (1.91 g, 7 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) is treated slowly with trifluoroacetic acid until homogeneous (ca. 12 mL). The solution is stirred overnight and extracted with dilute NH₄OH, and the aqueous layer is then acidified with dilute HCl to gave a precipitate of 5-amino-2-chloropyridine-4-carboxylic acid (1.05 g, 87% yield). ¹H NMR (DMSO) δ 9.01 (2H, m), 8.03 (1H, s), 7.48 (1H, s).
- 6-Chloro-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-one. A
 solution of 5-amino-2-chloropyridine-4-carboxylic acid
 (8.1 g, 4.7 mmol) in formamide (100 mL) is stirred at
 140 °C for 12 h. Dilution of the cooled mixture with
 water gives a precipitate of 6-chloro-3H-pyrido[3,4d]pyrimidin-4-one (7.3 g, 86% yield). ¹H NMR (DMSO) δ
 12.73 (1H, m), 8.90 (1H, d, J = 0.7 Hz), 8.23 (1H, s),
 7.97 (1H, d, J = 0.7 Hz).

5

10

4.6-Dichloropyrido[3,4-d]pyrimidine. A stirred suspension of 6-chloropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-one (1.82 g, 10 mmol) in POCl₃ (10 mL) is heated under reflux until dissolved (ca. 2 h) and for a further 30 min. Excess reagent is removed under reduced pressure, and the residue is treated with a mixture of CH₂Cl₂ and ice-cold aqueous Na₂CO₃. The resulting organic layer is dried (Na₂SO₄) and evaporated to give a quantitative yield of crude, unstable, 4,6-dichloropyrido[3,4-d]pyrimidine, which is used directly in the next step. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.38 (1H, d, J = 0.5 Hz), 9.19 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 0.5 Hz).

4-(3-Bromoanilino)-6-chloropyrido[3,4-

dlpyrimidine. A mixture of the above crude dichloropyrimidine and 3-bromoaniline (3.8 g, 22 mmol) is dissolved in i-PrOH (100 mL). One drop of conc. HCl is added to initiate the reaction, and the mixture is then heated under reflux for 30 min, cooled, and diluted with wate; to precipitate 4-(3-bromoanilino)-6-chloropyrido[3,4-d]pyrimidine (1.26 g, 38% yield). HNMR (DMSO) δ 10.12 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43-7.32 (2H, m).

25 Example 59

30

4-(3-Bromoanilino)-6-methoxypyrido[3,4-d]pyrimidine

Treatment of 4-(3-bromoanilino)-6fluoropyrido[3,4-d]pyrimidine (see a previous
experimental) at 100 °C in a pressure vessel with
sodium methoxide in methanol gives 4-(3-bromoanilino)6-methoxypyrido[3,4-d]pyrimidine. ¹H NMR (DMSO) δ 9.93

(1H, s), 8.94 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.26 (1H, brs), 7.94 (1H, brd, J = 7.6 Hz), 7.88 (1H, s), 7.43-7.32 (2H, m), 4.01 (3H, s).

Example 60

5 4-(3-Bromoanilino)-6-methylaminopyrido[3,4-dlpyrimidine

Treatment of 4-(3-bromoanilino)-6fluoropyrido[3,4-d]pyrimidine (0.20 g, 0.63 mmol) (see
a previous experimental) at 100 °C in a pressure

vessel with methylamine in ethanol followed by
chromatography on alumina (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1) gives 4(3-bromoanilino)-6-methylaminopyrido[3,4-d]pyrimidine'
(0.07 g, 34%). ¹H NMR (DMSO) & 9.69 (1H, s), 8.75 (1H,
s), 8.41 (1H, s), 8.21 (1H, brs), 7.93 (1H, brd, J =
7.6 Hz), 7.41-7.28 (2H, m), 7.06 (1H, s), 6.82 (1H, q,
J = 5.0 Hz), 4.95 (3H, d, J = 5.0 Hz).

Example 61

4-(3-Bromoanilino)-6-dimethylaminopyrido[3.4-dlpyrimidine

Treatment of 4-(3-bromoanilino)-6fluoropyrido[3,4-d]pyrimidine (see a previous
experimental) at 100 °C in a pressure vessel with
dimethylamine in ethanol gives 4-(3-bromoanilino)-6dimethylaminopyrido[3,4-d]pyrimidine. ¹H NMR (DMSO) δ

9.71 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.21 (1H,
brs), 7.94 (1H, brd, J = 7.5 Hz), 7.42-7.29 (2H, m),
7.26 (1H, s), 3.17 (6H, s).

-111-

Example 62

4-(Benzylamino) pyrido [3, 4-d] pyrimidine

A mixture of 4-methylthiopyrido[3,4-d]pyrimidine (74 mg, 0.41 mmol) (see a previous experimental), and benzylamine (1 mL) is heated to 100°C for 2 h. On cooling the mixture is concentrated under reduced pressure and purified directly by preparative tlc on silica gel eluting with CH₂Cl₂, to yield 4-(benzylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidine (21.2 mg, 20%). ¹H NMR (DMSO) δ 9.21 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.19 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.58 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.41-7.30 (4H, m), 7.26 (1H, t, J=7.1 Hz).

Example 63

20

15 <u>4-(3-Bromoanilino)pyrido[2,3-d]pyrimidine</u>

3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one. 2-Amino nicotinic acid (15 g, 108.6 mmol) in formamide (35 mL) is heated to 165 170°C for 3.5 h. Upon cooling a solid precipitates. The solid is filtered and washed with H₂O and dried in a vacuum oven to give 3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one (7.87 g, 49.4%). 1H NMR (DMSO) & 12.50 (1H, s),8.97 (1H, dd, J = 1.9, 4.5 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 2.1, 7.9 Hz), 8.34 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 4.6, 8.0 Hz).

25

4-Thiopyrido[2,3-d]pyrimidine. Phosphorous pentasulfide (6 g, 13.5 mmol) is added to a solution of 3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one (2 g, 13.5 mmol) in pyridine (50 mL). The mixture is refluxed for 3 h. Upon cooling a solid formed and the pyridine is decanted off. The solid is suspended in H₂O (20 mL)

and then filtered and dried in a vacuum oven to yield 4-thiopyrido[2,3-d] pyrimidine (1.72 g, 78%). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.06 (1H, dd, J = 1.9, 4.3 Hz), 8.90 (1H, dd, J = 1.9, 8.2 Hz), 8.36 (1 H, s), 7.65 (1H, dd, J = 4.3, 8.2 Hz).

4-Methylthiopyrido[2.3-d]pyrimidine. A mixture of 4-thiopyrido[2,3-d]pyrimidine (100 mg, 0.76 mmol), triethylamine (154 mg, 1.52 mmol), DMSO (2 mL), and iodomethane (161 mg, 1.14 mmol) is stirred for 12 h at 25°C. The mixture is poured into H₂O and extracted with EtOAc. The combined extracts are washed with water, saturated brine, and dried (MgSO₄), and the solvent is removed under reduced pressure to yield 4-methylthiopyrido[2,3-d]pyrimidine (134 mg, quant.). ¹H NMR (DMSO) & 9.25 (1H, dd, J = 1.8, 4.2 Hz), 9.17 (1H, s), 8.59 (1H, dd, J = 1.9, 8.2 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 4.3, 8.2 Hz), 2.73 (3H, s).

A mixture of 4-methylthiopyrido[2,3-d]pyrimidine (157 mg, 0.89 mmol, and 3-bromoaniline (1 mL) is heated to 100°C for 2 h. On cooling a precipitate forms which is filtered then washed with EtOH and air dried to yield 4-(3-bromoanilino)pyrido[2,3-d]pyrimidine (55.5 mg, 20%. HN NMR (DMSO) δ 10.13 (1H, s), 9.11 (1H, dd, J = 1.7, 4.3 Hz), 9.01 (1H, dd, J = 1.7, 8.2 Hz), 8.81 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 4.3, 8.0 Hz), 7.40 (2H, m).

Example 64

5

4-(3-Bromoanilino)-7-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine

PCT/US95/00941

5

10

15

20

2.6-Difluoronicotinic acid. 2,6-Difluoropyridine (7.89 mL, 0.087 mmol) is added dropwise under N₂ at 78 °C to a stirred solution of lithium diisopropylamide (59.0 mL of a 1.5 N solution in cyclohexane, 0.089 mmol) in THF (250 mL). After 2 h at 78 °C, a stream of dry CO₂ is passed through the solution and the mixture is diluted with water and washed with EtOAc. The aqueous portion is neutralized with 3 N HCl, extracted with EtOAc and worked up to give 2,6-difluoronicotinic acid (13.4 g, 97%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.59 (1H, dd, J = 9.2, 8.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 4.03 (1H, brs).

2.6-Difluoronicotinamide. A solution 2,6-difluoronicotinic acid (7.4 g, 0.046 mmol) and SOCl₂ (20 mL) in 1,2-dichloroethane (60 mL) containing DMF (1 drop) is heated under reflux for 4 h, then concentrated to dryness under reduced pressure. The residue is dissolved in Et₂O (100 mL), cooled to 0 °C, and treated dropwise with concentrated ammonia (10.0 mL, 0.17 mmol). After 10 min the solution is washed with aqueous NaHCO₃ and worked up to give 2,6-difluoronicotinamide (5.61 g, 76%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70 (1H, dd, J = 9.6, 8.3 Hz), 7.00 (1H, ddd, J = 8.3, 2.9, 1.1 Hz), 6.71, 6.55 (1H, 1H, 2 brs).

2-Amino-6-fluoronicotinamide. A solution of 2,6-difluoronicotinamide (4.68 g, 0.029 mmol) in dry formamide (30 mL) is saturated with ammonia and allowed to stand at room temperature for 24 h. Water (50 mL) is added and the resultant precipitate is filtered off and washed well with water, to give 6-amino-2-fluoronicotinamide (1.41 g, 31%) mp 236-237 °C. ¹H NMR (DMSO) δ 7.89 (1H, dd, J = 10.4, 8.4 Hz),

-114-

7.31, 7.16 (1H, 1H, 2 brs,), 6.93 (2H, brs), 6.36 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz).

The filtrate and washings are combined and extracted exhaustively with EtOAc, and the extract is chromatographed on silica gel. EtOAc/petroleum ether (1:1) elutes forerun, while EtOAc/petroleum ether (2:1) and then EtOAc gives 2-amino-6-fluoronicotinamide (1.57 g, 35%), mp (EtOAc/petroleum ether) 199-200 °C [Rogers, R.B. et al., U.S. patent no. 4,383,851, record mp 198-200 °C]. ¹H NMR (DMSO) δ 8.13 (1H, dd, J = 10.4, 8.4 Hz), 7.90, 7.30 (1H, 1H, 2 brs), 7.65 (2H, brs), 6.23 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz).

A suspension of 2-amino-6-fluoronicotinamide (0.74 g, 4.77 mmol) in triethyl orthoformate (25 mL) is heated at reflux for 8 h. After cooling to room temperature the precipitate is filtered off and washed well with petroleum ether to give 7-fluoropyrido[2,3-d]pyrimid-4(3H)-one (0.76 g, 96%), . ¹H NMR (DMSO) δ 12.75 (1H, brs), 8.66 (1H, dd, J = 10.4, 8.4 Hz), 8.38 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz).

4-(3-Bromoanilino)-7-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine. A suspension of 7-fluoropyrido[2,3-d]pyrimid-4(3H)-one (0.20 g, 1.21 mmol) in POCl₃ (10 mL) is heated under reflux for 2 h. The volatiles are then removed under reduced pressure, and the residue is partitioned between aqueous NaHCO₃ and EtOAc. The organic extract is worked up to give crude 4-chloro-7-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine, which is used directly in the next reaction. A solution of this product (0.20 g, 1.09 mmol) and 3-bromoaniline (0.23 mL, 2.18 mmol) in propan-2-ol (1.0 mL) and THF (10 mL) containing a

25

30

-115-

trace of conc. HCl is stirred at 20 °C for 1 h, and then concentrated to dryness. The residue is dissolved in EtOAc, washed with aqueous NaHCO₃, and worked up to give an oil, which is chromatographed on silica gel. Elution with EtOAc/petroleum ether (1:5) gives 3-bromoaniline, while EtoAc/petroleum ether (1:1) elutes 4-(3-bromoanilino)-7-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine (0.18 g, 47%), mp (MeOH) 211-213 °C. 1 H NMR (DMSO) δ 10.18 (1H, brs), 9.17 (1H, t, J = 8.6 Hz), 8.80 (1H, s), 8.17 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.85 (1H, dt, J = 7.6 Hz, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.41-7.34 (2H, m).

Example 65

5

10

7-Amino-4-(3-bromoanilino)pyrido[2,3-d]pyrimidine

A solution of 4-(3-bromoanilino)-7fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine (0.20 g, 0.63 mmol) in
EtOH (20 mL) is saturated with ammonia and warmed at
100 °C in a pressure vessel for 30 h. The solvent is
removed under reduced pressure to give 7-amino-4-(3bromoanilino)pyrido[2,3-d]pyrimidine (0.18 g, 90%). ¹H
NMR (DMSO) δ θ.97 (1H, brs), 8.59 (1H, s), 8.51 (1H,
d, J = 9.3 Hz), 8.11 (1H, sl brs), 7.77 (1H, brd, J =
6.3 Hz), 7.44 (2H, brs), 7.37-7.30 (2H, m), 6.81 (1H,
d, J = 9.3 Hz).

25 Example 66

30

4-(3-Bromoanilino)-7-methylaminopyrido[2,3-d]pyrimidine

A solution of 4-(3-bromoanilino)-7-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine (see a previous experimental) (0.20 g, 0.63 mmol), methylamine

-116-

hydrochloride (0.13 g, 1.88 mmol) and Et₃N (0.30 mL) 2.19 mmol) in EtOH (15 mL) is heated at 100 °C in a pressure vessel for 18 h. The solvent is removed under reduced pressure, and the residue is partitioned between EtOAc and water. Workup of the organic layer gives 4-(3-bromoanilino)-7-(methylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidine (0.16 g, 77%). H NMR (DMSO) δ 9.53 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.17 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.66 (1H, brs), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 2.92 (3H, d, J = 4.8 Hz).

Example 67

4-(3-Bromoanilino)-7-dimethylaminopyrido[2,3-

15 <u>dlpyrimidine</u>

5

10

Reaction of 4-(3-bromoanilino)-7fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine (see a previous
experimental) (0.12 g, 0.38 mmol) with dimethylamine
hydrochloride (92 mg, 1.13 mmol) and Et₃N (0.18 mL,
1.32 mmol) in EtOH (15 mL) at 100 °C for 18 h in a
pressure vessel, followed by evaporation of the
solvent and workup, gives 4-(3-bromoanilino)-7(dimethylamino)pyrido[2,3-d] pyrimidine (0.11 g, 84%).

1H NMR (DMSO) δ 9.58 (1H, brs), 8.56 (1H, d, J = 9.3

Hz), 8.54 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.84 (dt,
J_d = 8.0, Hz, J_t = 1.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.1, 8.0
Hz) 7.25 (1H, dt, J_d = 9.3, Hz, J_t = 1.9 Hz), 7.10 (1H,
d, J = 9.3 Hz), 3.18 (6H, s).

-117-

Example 68

4-(3-Bromoanilino)-7-methoxypyrido[2,3-d]pyrimidine

A solution of 4-(3-bromoanilino)-7fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine (0.26 g, 0.81 mmol) and
sodium methoxide (prepared from 75 mg of sodium, 3.26
mmol) in dry MeOH (15 mL) is heated at 90 °C in a
pressure vessel for 18 h. The mixture is poured into
water and extracted with EtOAc to give 4-(3bromoanilino)-7-methoxypyrido[2,3-d]pyrimidine (0.23
g, 86%). H NMR (DMSO) δ 9.88 (1H, brs), 8.82 (1H, d, J
= 8.9 Hz), 8.71 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J = 8.0, 1,9
Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.1, 8.0 Hz), 7.29 (1H, ddd, J
= 8.1, 1.9, 1,9 Hz) 7.15 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.01
(3H, s).

15 Example 69

20

4-Benzylamino-7-methylaminopyrimido[4,5-d]pyrimidine

S-Ethylisothiouronium iodide. A solution of thiourea (3.80 g, 50 mmol) and iodoethane (4 mL, 50 mmol) in MeOH (100 mL) is refluxed for 24 h. The solvent is stripped under reduced pressure, and the residual light yellow oil, is dried under vacuum, solidifying spontaneously. The desired compound (13.98 g) is obtained quantitatively.

4-Amino-5-cyano-2-ethylthiopyrimidine A

suspension of NaOMe (2.7 g, 50 mmol) in EtOH (200 mL)
is added to a mixture of S-ethylisothiourea
hydroiodide (11.58 g, 50 mmol), ethoxymethylidenemalononitrile (6.1 g, 50 mmol) and ethanol (250 mL) at
25°C. The reaction mixture is refluxed under N₂ for 2

h, and then the solution is concentrated on a hot

5

plate until precipitation is observed. After cooling, the solid is collected by suction filtration and is stirred in water at 25°C. Filtration and vacuum oven drying affords 4-amino-5-cyano-2-ethylthiopyrimidine (4.02 g, 45%) as a brown solid. ¹H NMR δ (DMSO) 8.45 (1H, s), 7.90 (2H, brs), 3.00 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz).

4-Amino-2-ethylthiopyrimidine-5-carboxamide.
4-Amino-5-cyano-2-ethylthiopyrimidine (4.0 g, 22.3 mmol) is added to sulfuric acid (conc., 4.3 mL) in small portions. The mixture is then stirred under N₂ at 40°C for 1.5 h. The reaction is quenched with ice-water and NH₄OH is used to adjust the pH to -9. The solid is collected via suction filtration and dried in a vacuum oven overnight. 4-Amino-2-ethylthiopyrimidine-5-carboxamide (2.58 g, 58%) is obtained as a light brown solid. 1H NMR: (DMSO) δ 8.52 (1H, s), 7.98 (2H, brs), 7.42 (2H, brs), 3.04 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz).

4-0xo-7-ethylthio-3H-pyrimido[4.5dlpyrimidine., A mixture of 4-amino-2ethylthiopyrimidine-5-carboxamide (4.66 g, 23.5 mmol)
and triethyl orthoformate (150 mL) is refluxed under N₂
for 24 h, and is then cooled to 25°C. The brown solid
is isolated by suction filtration and dried in a
vacuum oven to give 4-oxo-7-ethylthio-3H-pyrimido[4.5-d]pyrimidine (3.54 g, 72%). ¹H NMR: (DMSO) δ 12.80
(1H, s), 9.20 (1H, s), 8.45 (1H, s), 3.18 (2H, q, J =
7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz).

30 <u>4-Thiono-7-ethylthio-3H-pyrimido[4,5-dlpyrimidine.</u> A mixture of 4-oxo-7-ethylthio-3H-

-119-

pyrimido[4,5-d] pyrimidine (1.33 g, 6.7 mmol), P₂S₅ (1.48 g, 6.6 mmol) and pyridine (15 mL) is refluxed under N₂ for 3 h. The pyridine is then stripped under reduced pressure, and the residue is dissolved in NaOH solution (0.5 M, 75 mL) and boiled with charcoal. After filtration, the filtrate is neutralized with acetic acid to generate a gold brown solid. Buchner filtration and drying in a vacuum oven affords 4-thiono-7-ethylthio-3H-pyrimido[4,5-d]pyrimidine (1.42g, 95%). ¹H NMR (DMSO) & 9.47 (1H, s), 8.46 (1H, s), 3.20 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.3 Hz).

5

10

7-Ethylthio-4-methylthiopyrimido[4.5-

dlpyrimidine. The same procedure described for 7amino-4-methylthiopyrido [4,3-d] pyrimidine in Example
21 is used. ¹H NMR (DMSO) δ 9.52(1H, s), 9.15 (1H, s),
3.23 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.72 (3H, s), 1.38 (3H, t, J = 7.3 Hz).

4-Benzy amino-7-ethylthiopyrimido [4,5-

dlpyrimidine. The same procedure described for 7-amino-4-anilinopyrido[4,3-d]pyrimidine in example 21 is used.

4-Benzylamino-7-methylaminopyrimido[4,5-

dlpyrimidine. 4-Benzylamino-7-ethylthiopyrimido[4,5-d]pyrimidine in EtOH containing excess methylamine is heated to 150°C in a stainless steel bomb for 5h. The solid is filtered off and dried to give 4-benzylamino-7-methylaminopyrimido[4,5-d]pyrimidine.

-120-

Example 70

4-Benzylamino-7-hydrazinopyrimido[4,5-d]pyrimidine

4-Benzylamino-7-ethylthio pyrimido[4,5d]pyrimidine in EtOH containing excess hydrazine is heated to 150°C in a stainless steel bomb for 5h. The solid is filtered off and dried to give 4-benzylamino-7-hydrazinopyrimido[4,5-d]pyrimidine.

Example 71

15

20

25

10 4-(3-Bromoanilino)thieno[3,2-d]pyrimidine hydrochloride

<u>3H-Thieno[3,2-d]pyrimid-4-one.</u> A mixture of methyl 3-aminothiophene-2-carboxylate (1 g, 6.3 mmol) and formamide (2 g) is heated at 240°C for 10 min. Upon cooling a precipitate appeared. It is dissolved in EtOH and filtered. The filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue is purified by silica gel chromatography eluting with 10% MeOH in CH_2Cl_2 to yield 3H-thieno[3,2-d]pyrimid-4-one (249 mg, 26%) as a solid. ¹H NMR (DMSO) δ 12.61 (1H, brs), 8.20 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5 Hz).

 $\frac{4-\text{Chlorothieno}[3,2-d] \, \text{pyrimidine.}}{\text{tion of DMF (170.3 } \mu\text{L}, 2.2 \, \text{mmol)}} \text{ and dichloroethane} \\ (1.2 \, \text{mL}) \text{ at 0°C under N}_2, \text{ oxalyl inloride (279.2 mg,} \\ 3.2 \, \text{mmol)} \text{ is added slowly and stirred for 10 min.}$

5

10

15

25

3H-thieno[3,2-d]pyrimid-4-one (152.2 mg, 1.0 mmol) is added and refluxed for 5 h. The reaction mixture is poured into water and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer is stripped under reduced pressure to yield 4-chlorothieno[3,2-d]pyrimidine (140 mg, 82%) as a yellow solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.05 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 5 Hz).

4-(3-Bromoanilino)thieno[3.2-d]pyrimidine hydrochloride. A mixture of 4-chlorothieno[3,2-d]-pyrimidine (135 mg, 0.79 mmol) and 3-bromoaniline (95 μL, 0.89 mmol) in 2-methoxyethanol (2 mL) is heated to 79 °C for 30 min. The resulting precipitate is filtered and washed with CH₂Cl₂ to yield 4-(3-bromoanilino)thieno[3,2-d]pyrimidine hydrochloride (195.5 mg, 72%) as a light yellow solid. ¹H NMR (DMSO) δ 11.33 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.07 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.6 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.48 (2H, m).

Example 72

20 <u>4-Benzylaminothieno[3,2-d]pyrimidine</u>

As described in the previous experiment 4-chlorothieno[3,2-d]pyrimidine (100 mg, 0.586 mmol) and benzylamine (710 μ L, 0.645 mmol) in 2-methoxyethanol (2 mL) yields 4-benzylaminothieno[3,2-d]pyrimidine (37 mg, 26%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.42 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.40-7.30 (4H, m), 7.24 (1H, t, J = 6.8 Hz).

Example 73

4-(3-Bromoanilino)thieno[2,3-d]pyrimidine

Methyl 2-aminothiophene-3-carboxylate. A
mixture of methyl cyanoacetate (3.25 g, 32.3 mmol),
1,4 dithiane-2,5 diol (5 g, 32.8 mmol), triethylamine
(1 mL, 7.71 mmol) in EtOH (50 mL) is stirred at 40°C
for 1 h. The cooled solution is eluted through a
silica plug with CH₂Cl₂. The filtrate is stripped to
dryness to give crude methyl 2-aminothiophene-3carboxylate which is carried on to the next reaction.
¹H NMR (DMSO) δ 7.26 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 5.8 Hz),
6.28 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.69 (3H, s).

3H-Thieno[2.3-d]pyrimid-4-one. A solution of methyl 2-aminothiophene-3-carboxylate (602.1 mg, 3.83 mmol) in formamide (5 mL) is heated at 200 °C for 12 h. The resulting tar is dissolved in CH₂Cl₂ (10mL) then placed on a silica plug and eluted with 10% MeOH in CH₂Cl₂. The filtrate is stripped under reduce pressure and the resulting solid is washed with EtOH to yield 3H-thieno[2,3-d]pyrimid-4-one (231.4 mg, 40%) as an orange solid. ¹H NMR (DMSO) δ 12.50 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 6.0 Hz).

4-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidine. To a solution of DMF (90 μL) and CH₂Cl₂ (2 mL) at 0°C under N₂, oxalyl chloride (148 mg, 1.2 mmol) is added slowly and stirred for 10 min. 3H-Thieno[2,3-d]pyrimid-4-one (81 mg, 0.52 mmol) is added as a solid to the solution and warmed with a heat gun until the solid dissolves. The reaction is stirred at 25°C for 12 h under N₂. The reaction mixture is poured into water

-123-

and extracted with CH_2Cl_2 . The phases are separated and the organic layer is dried (Na_2SO_4) and stripped under reduced pressure to yield 4-chlorothieno[2,3-d]pyrimidine (87.6 mg, 97%) as a solid. ¹H NMR (DMSO) δ 8.96 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 6.0 Hz).

4-(3-Bromoanilino)thieno[2,3-d]pyrimidine
hydrochloride. A mixture of 4-chlorothieno[2,3-d]pyrimidine (135 mg, 0.79 mmol) and 3-bromoaniline

(95 μL, 0.89 mmol) in 2-methoxyethanol (2 mL) is
heated to 79 °C for 30 min with stirring. The
resulting solid is filtered and washed with CH₂Cl₂ to
yield 4-(3-bromoanilino)thieno[2,3-d]pyrimidine
hydrochloride (197 mg, 73%). ¹H NMR (DMSO) δ 9.99

(1H, s), 8.60 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.98 (1H, d, J =
6.0 Hz), 7.88 (1H, d, J =8.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 6.0
Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.0
Hz).

Example 74

5

20 <u>4-Benzylaminopyrrolo[2,3-d]pyrimidine</u>

4-Benzylaminopyrrolo[2,3-d]pyrimidine is prepared as described previously. G.H. Hitchings, K.W. Ledig and R.A. West, U.S. Patent No. 3,037,980, 1962; Chemical Abstracts 1962, 57, 15130c.

25 <u>Example 75</u>

N^6 - (3-Bromophenyl) adenine

A mixture of 6-chloropurine (1.0 g, 6.47 mmol), 3-bromoaniline (0.78 mL, 7.12 mmol), and conc HCl (4 drops) in isopropanol (10 mL) is stirred at

5

80°C for 5 h. Upon cooling, it precipitates. The solid is filtered and washed with isopropanol and air dried to yield N⁶-(3-bromophenyl)adenine (1.93 g, 91%) as a light yellow solid. ¹H NMR (DMSO) δ 11.38 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.34 (2H, m).

Example 76 N⁶-Benzyladenine

N⁶-Benzyladenine is available commercially from the Aldrich Chemical Company, 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, Wisconsin 53233.

Example 77

7-Amino-4-(3-methylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (217 mg, 1.13 mmol) and m-toluidine (1.50 g, 14.0 mmol) is stirred at 155 °C for 30 min. The resulting product is chromatographed over silica gel (5% MeOH/CH₂Cl₂) to give 7-amino-4-(3-methylanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (190 mg, 67%) as a pale yellow solid. ¹H NMR (DMSO) δ 9.81 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.60 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 7.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.63 (2H, brs), 6.44 (1H, s), 2.33 (3H, s).

-125-

Example 78

7-Amino-4-(4-methoxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine

A mixture of 7-amino-4-methylthiopyrido[4,3-d]pyrimidine (129 mg, 0.62 mmol) and 4-methoxyaniline ((0.15 g, 1.2 mmol) was in ethanol (5 mL) was heated at 40 °C for 16 h, and then reflux for 3 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C overnight, and the solid was colected by vacuum filtration and recrystalized from isopropanol to give 7-amino-4-(4-methoxyanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine (42 mg, 25%) as a yellow solid. HNMR (DMSO) & 10.00 (1H, brs), 9.31 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.70 (2H, slbrs), 6.41 (1H, s), 3.77 (3H, s).

15 Example 79

25

4-(3-Bromoanilino)-6-(piperidin-1-yl)pyrido[3,4-dlpyrimidine

Treatment of 4-(3-bromoanilino)-6fluoropyrido[3,4-d]pyrimidine (see a previous
experimental) at 100 °C in a pressure vessel with
piperidine in ethanol gives 4-(3-bromoanilino)-6dimethylaminopyrido[3,4-d]pyrimidine.

The pharmaceutical compositions of the invention can take any of a wide variety of oral and parenteral dosage forms. The dosage forms comprise as the active components an inhibitor as defined previously.

For preparing pharmaceutical compositions, one uses inert, pharmaceutically acceptable carriers

-126-

that can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets, and suppositories. A solid carrier can be one or more substances which may also act as dilutents, flavoring agents, solubilizers, 5 lubricants, suspending agents, binders, or tablet disintegrating agents; it can also be an encapsulating material. In powders, the carrier is a finely divided solid which is in admixture with the finely divided active compounds. In the tablet, the active compounds 10 are mixed with carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. The powders and tablets preferably contain from 5% or 10% to about 70% of active ingredients. Suitable solid carriers are 15 magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation 20 of the active compounds with encapsulating materials as carrier, providing a capsule in which the active components (with or without other carriers) are surrounded by carrier, which are thus in association with it. Similarly, cachets are included. Tablets, 25 powders, cachets, and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection. Liquid preparations can also be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution. Aqueous solutions suitable for oral

use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing, and thickening agents as desired. Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active components in water with viscous material, i.e., natural or synthetic gums, resins, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, and other well-known suspending agents.

5

30

10 Preferably, the pharmaceutical preparation is in unit dosage form. In such form, the preparation may be subdivided into unit doses containing appropriate quantities of inhibitor and other anticancer materials individually or as a combination, 15 i.e., in a mixture. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, for example, packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. The unit dosage form can also be a capsule, cachet, or 20 tablet itself or it can be the appropriate number of any of these in packaged form. Additionally, the unit dosage form may be a dividable form having an inhibitor in one part and other anti-cancer materials in the other part, such as, a dividable capsule, a dividable package, or a two-part ampoule, vial or the 25 like.

The quantity of an inhibitor in unit dosages of preparation may be varied or adjusted from about 0.01 mg/kg to 100.0 mg/kg, preferably 0.03 mg/kg to less than 1.0 mg/kg of inhibitor.

The pharmaceutical compositions preferably are constituted so that they can be administered parenterally or orally. Solutions of the active compounds as free bases and free acids or pharmaceutically acceptable salts can be prepared in water suitable mixed with a surfactant such as hydroxypropylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols, and mixtures thereof and in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous 15 preparation of sterile injectable solutions or dispersions: In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be 20 preserved against the contaminating action of the microorganisms such as bacteria and fungi. carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (for example, glycerol, propylene glycol, and liquid 25 polyethylene glycol, and the like), suitable mixtures thereof, and vegetable oils. The proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersion, and by the 30 use of surfactants. The prevention of the action of microorganisms can be brought about by various antibacterial and antifungal agents, for example,

-129-

paragens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, thimerosal, and the like. In many cases, it will be preferred to include isotonic agents, for example, sugars or sodium chloride. Prolonged absorption of the injectable compositions of agents delaying absorption, for example, gelatin.

5

10

15

20

25

30

Sterile injectable solutions are prepared by incorporating the active compounds in the required amount in the appropriate solvent with various other ingredients enumerated above, as required, followed by filtered sterilization. Generally, dispersions are prepared by incorporating the various sterilized active ingredients, into a sterile vehicle which contains the basic dispersion medium and the required other ingredients from those enumerated above. In the case of the sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred methods of preparation are vacuum drying and the freeze-drying technique which yields a powder of active ingredients plus an additional desired ingredient from a previously sterile-filtered solution thereof.

As used herein, "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents and the like. The use of such media and agents for pharmaceutically active substances is well known in the art. Except insofar as any conventional media or agent is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic compositions is contemplated. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the compositions.

-130-

It is especially advantageous to formulate parenteral compositions in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage. Dosage unit form as used herein refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for the mammalian subjects to be treated; each unit containing a predetermined quantity of active materials calculated to produce the desired therapeutic effect in association with the required pharmaceutical carrier. The specification for the novel dosage unit forms of the invention are dictated by and directly dependent on (a) the unique characteristics of the active materials and the particular therapeutic effect to be achieved, and (b) the limitation inherent in the art of compounding such active materials for the treatment of disease in living subjects having a diseased condition in which bodily health is impaired as herein disclosed in detail.

5

10

15

20

25

30

The principal active ingredients are compounded for convenient and effective administration in effective amounts with a suitable pharmaceutically acceptable carrier in dosage unit form as hereinbefore disclosed. A unit parenteral dosage form can, for example, contain the principal active compound, i.e. an inhibitor, in amounts ranging from about 0.5 to about 100 mg, with from about 0.1 to 50 mg being preferred. The daily parenteral doses for mammalian subjects to be treated ranges from 0.01 mg/kg to 10 mg/kg of the inhibitor. The preferred daily dosage range is 0.1 mg/kg to 1.0 mg/kg.

For oral dosages, the daily amount may range from 0.01 mg of active compound/kg of mammalian

5

subject to 100 mg/kg, preferably 0.1 to 10 mg/kg of subject.

The inhibitor described above may form commonly known, pharmaceutically acceptable salts such as alkali metal and other common basic salts or acid addition salts, etc. References to the base substances are therefore intended to include those common salts known to be substantially equivalent to the parent compound and hydrates thereof.

The active compounds described herein are capable of further forming both pharmaceutically acceptable acid addition and/or base salts. All of these forms are within the scope of the present invention.

15 Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the active compounds include salts derived from nontoxic inorganic acids such as hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, hydrobromic, hydriodic, hydrofluoric, phosphorous, and the like, as well as 20 the salts derived from nontoxic organic acids, such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenylsubstituted alkanoic acids, hydroxy alkanoic acids, alkanedioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, etc. Such salts thus include 25 sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, trifluoroacetate, propionate, caprylate, isobutyrate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, 30 mandelate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate,

-132-

dinitrobenzoate, phthalate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, phenylacetate, citrate, lactate, maleate, tartrate, methanesulfonate, and the like. Also contemplated are salts of amino acids such as arginate and the like and gluconate, galacturonate (see, for example, Berge, S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66, pp. 1-19 (1977)).

5

The acid addition salts of said basic 10 compounds are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce the salt in the conventional manner. Preferably, an active compound can be converted to an acidic salt by treating with an aqueous solution of the desired acid, such that the resulting pH is less 15 The solution can be passed through a C18 cartridge to absorb the compound, washed with copious amounts of water, the compound eluted with a polar organic solvent such as, for example, methanol, acetonitrile, and the like, and isolated by 20 concentrating under reduced pressure followed by lyophilization. The free base form may be regenerated by contacting the salt form with a base and isolating the free base in the conventional manner. base forms differ from their respective salt forms 25 somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free base for purposes of the present invention.

Pharmaceutically acceptable base addition salts are formed with metals or amines, such as alkali and alkaline earth metals or organic amines. Examples

of metals used as cations are sodium, potassium, magnesium, calcium, and the like. Examples of suitable amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, dicyclohexylamine, ethylenediamine, N-methylglucamine, and procaine (see, for example, Berge, S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE, 66, pp. 1-19 (1977)).

5

The base addition salts of said acidic 10 compounds are prepared by contacting the free acid form with a sufficient amount of the desired base to produce the salt in the conventional manner. Preferably, an active compound can be converted to a base salt by treating with an aqueous solution of the desired base, such that the resulting pH is greater 15 The solution can be passed through a C18 cartridge to absorb the compound, washed with copious amounts of water, the compound eluted with a polar organic solvent such as, for example, methanol, acetonitrile and the like, and isolated by 20 concentrating under reduced pressure followed by lyophilization. The free acid form may be regenerated by contacting the salt form with an acid and isolating the free acid in the conventional manner. 25 acid forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free acids for purposes of the present invention.

Certain of the compounds of the present invention can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general,

-134-

the solvated forms, including hydrated forms are equivalent to unsolvated forms and are intended to be encompassed within the scope of the present invention.

Certain of the compounds of the present invention possess one or more chiral centers and such center may exist in the R(D) or S(L) configuration. The present invention includes all enantiomeric and epimeric forms as well as the appropriate mixtures thereof.

While the forms of the invention herein constitute presently preferred embodiments, many others are possible. It is not intended herein to mention all of the possible equivalent forms or ramifications of the invention. It is understood that the terms used herein are merely descriptive rather than limiting and that various changes may be made without departing from the spirit or scope of the invention.

Scheme 1. Synthesis of Preferred Groups 1-5: R⁴ = H

Scheme 2. Synthesis of Preferred Groups 1-5: $R^3 = H$

Scheme 3. Synthesis of Preferred Groups 6 and 8-10; $R^4 = RO$

Scheme 4. Synthesis of Preferred Group 7.

Scheme 5. Synthesis of Preferred Groups 8 & 9: $R^3 = OR$.

Scheme 6. Preferred Group 11.

$$CH_{2}(CN)_{2} + HBr \xrightarrow{NC} \frac{H_{2}/Pd}{NH_{2}} \xrightarrow{NH_{2}} \frac{1. HC(OEt)_{3} \Delta}{2. NaSH \Delta}$$

$$\frac{1. HC(OEt)_{3} \Delta}{2. NaSH \Delta}$$

$$\frac{1. HNO_{2}}{2. CuBr}$$

Scheme 7. Synthesis of Preferred Groups 12-16.

WO 95/19774 PCT/

Scheme 8. Synthesis of Preferred Groups 17-21.

Scheme 9. Synthesis of Preferred Groups 22-26; $R^4 = H$.

Scheme 10. Synthesis of Preferred Groups 22-26: $R^3 = H$.

Scheme 11. Synthesis of Preferred Groups 27 & 29-31: $R^2 = RO$

Scheme 12. Synthesis of Preferred Groups 28

Scheme 13. Synthesis of Preferred Groups 29 & 30: $R^4 = OR$

-139-

Scheme 14. Preferred Group 32.

Scheme 15. Synthesis of Preferred Groups 33-36.

OP OP OP NOTE THE PROPERTY OF PCIs then
$$R^3H$$
 OF PCIs then R^3H OF PCIs then R^4H OF PCIs then R^4H OF PCIs then R^4H OF R^4H

Scheme 16. Synthesis of Preferred Groups 37-40

Scheme 17. Synthesis of Preferred Group 41: [3,2-d] ring fusion

HO S + NC OEt
$$\frac{\text{CO}_2\text{Et}}{\text{S} \text{NH}_2}$$
 $\frac{1. \text{HCONH}_2}{2. \text{(COCl)}_2/\text{DMF}}$ $\frac{\text{N}}{\text{S} \text{N}}$ $\frac{\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2}{\text{S} \text{N}}$ $\frac{1. \text{E}^+}{2. \text{(reduce)}}$ $\frac{1. \text{E}^+}{\text{S} \text{N}}$ $\frac{1. \text{E}^+}{\text{N}}$ $\frac{1. \text{E}^+}{\text{N}}$ $\frac{1. \text{E}^+}{\text{N}}$ $\frac{1. \text{$

Scheme 18. Synthesis of Preferred Group 41: [2.3-d] ring fusion

Scheme 19. Synthesis of Preferred Group 42: [3,2-d] ring fusion

Scheme 20. Synthesis of Preferred Group 42: 12.3-dl ring fusion

Scheme 21. Synthesis of Preferred Group 43: [2.3-d] ring fusion.

Scheme 22. Synthesis of Preferred Group 43: [3,2-d] ring fusion.

Scheme 23. Synthesis of Preferred Group 44: [5,4-d] ring fusion.

Mes
$$\rightarrow$$
 SMe \rightarrow 1. Base \rightarrow NH \rightarrow N

Scheme 24. Synthesis of Preferred Group 44: [4,5-d] ring fusion.

Note that
$$\frac{1}{A}$$
 is $\frac{1}{A}$ is $\frac{1}{A$

Scheme 25. Synthesis of Preferred Group 45: [5.4-d] ring fusion.

Scheme 26. Synthesis of Preferred Group 45: [4.5-d] ring fusion.

Scheme 27. Synthesis of Preferred Group 46.

Scheme 28. Synthesis of Preferred Group 47: [5,4-d] ring fusion.

-143-

O₂N
$$\stackrel{C_1}{\longrightarrow}$$
 N $\stackrel{1. \text{CuCN/ NMP}}{\longrightarrow}$ $\stackrel{H_2N}{\longrightarrow}$ N $\stackrel{1. \text{HNO}_2}{\longrightarrow}$ 2. $\stackrel{\text{dil } H_2SO_4}{\longrightarrow}$ 3. NH_4CI/Me_3Al $\stackrel{\text{Holo}_1}{\longrightarrow}$ N $\stackrel{\text{Holo}_2}{\longrightarrow}$ N

Scheme 29. Synthesis of Preferred Group 47: [4.5-d] ring fusion.

Scheme 30. Synthesis of Preferred Group 48: [5.4-d] ring fusion.

Scheme 31. Synthesis of Preferred Group 48: [4.5-d] ring fusion.

Scheme 32. Synthesis of Preferred Group 49: [3.4-d] ring fusion.

Scheme 33. Synthesis of Preferred Group 49: [4.3-d] ring fusion.

-145-

What Is Claimed Is:

1. A method of inhibiting epidermal growth factor receptor tyrosine kinase by treating, with an effective inhibiting amount, a mammal, in need thereof, a compound of Formula I:

Formula I

where:

5

10

25

at least one, and as many as three of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon, or any two contiguous positions in A-E taken together can be a single heteroatom, N, O or S, in which case one of the two remaining atoms must be carbon, and the other can be either carbon or nitrogen;

X = O, S, NH or NR⁷, such that R⁷ = lower
15 alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4
carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon
atoms);

n = 0, 1, 2;

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if n = 2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4 carbon atoms) on either linking carbon atom;

R² is lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro, halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower

-146-

perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl, lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(O)R), cyano, lower 5 thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon 10 atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido (-C(O)-NH₂), lower mono or dialkylcarboxamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8 15 carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two R² taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 20 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring; and 25 m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl,

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently, not present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino

isoquinolinyl and quinazolinyl;

(1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-0C(0)OR) where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or cycloalkyl of 3-8 carbon atoms;

5

25

35

or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms);

- lower thioalkyl (1-4 carbon atoms),
 thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower
 alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino, N'-lower
 alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (14 carbon atoms), hydroxylamino, or lower 0alkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);
- or any two of R³-R⁶ taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-

pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl,
thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or
thiomorpholino ring;

dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl,

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in R³-R⁶ which contain such a moiety can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, N-pyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or N-piperazino groups;

30 if one or more of A through E are N, then any of R^3 - R^6 on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH; and

if any of the substitutents R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 or R^6 contain chiral centers, or in the case of R^1 create chiral centers on the linking atoms, then all

-148-

stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included; or a pharmaceutical salt or hydrate thereof.

- 2. The method of claim 1 wherein X = NH, n

 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring
 phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A
 nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one lower
 alkoxy or halogen.
- 3. The method of claim 1 wherein X = NH, n

 10 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring
 phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A
 nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one amino.
- 4. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one lower mono or dialkylamino.
- 5. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one hydrazino.
 - 6. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one lower alkyl.

25

-149-

7. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen and R^3 and R^4 lower alkoxy.

- 8. The method of claim 1 wherein X = NH, n
 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring
 phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A
 nitrogen and R³ and R⁴ lower alkyl.
- 9. The method of claim 1 wherein X = NH, n

 10 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring
 phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A
 nitrogen, and R³ or R⁴ amino, with the other one lower
 alkoxy.
- 10. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A nitrogen, and R³ or R⁴ lower mono or dialkylamino, with the other one lower alkoxy.
- 11. The method of claim 1 wherein X = NH, n

 20 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring
 phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A
 nitrogen and R³ lower mono or dialkylamino, with R⁴
 hydroxy.
- 12. The method of claim 1 wherein X = NH, n

 25 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring
 phenyl optionally substituted, B, D & E carbon, with A
 nitrogen, and R³ and R⁴ taken together are
 dioxymethylene, dioxyethylene, 2,3-fused piperazine,
 2,3-fused morpholine or 2,3-fused thiomorpholine.

5

13. The method of claim 12 having any one of the following ring structures:

- 14. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R^4 lower alkoxy or halogen.
- 15. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R^4 amino.
 - 16. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R^4 lower mono or dialkylamino.
- 15 17. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R^4 hydrazino.

-151-

18. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, C & E carbon, with B nitrogen and R^4 lower alkyl.

- 19. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R³ lower alkoxy or halogen.
- 20. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 amino.
- 21. The method of claim 1 wherein X = NH, n
 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring
 phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D
 nitrogen and R³ lower mono or dialkylamino.
- 22. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 hydrazino.
 - 23. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 lower alkyl.
- 24. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E

-152-

nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one lower alkoxy.

5

15

20

- 25. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one amino.
- 26. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R³ or R⁴ H, with the other one lower mono or dialkylamino.
 - 27. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one hydrazino.
 - 28. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R^3 or R^4 H, with the other one lower alkyl.
 - 29. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R^3 and R^4 lower alkoxy.
- 25 30. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R³ and R⁴ lower alkyl.

5

10

15

- 31. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen, and R^3 or R^4 amino, with the other one lower alkoxy.
- 32. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen, and R^3 or R^4 lower mono or dialkylamino, with the other one lower alkoxy.
- 33. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen and R^4 lower mono or dialkylamino, with R^3 hydroxy.
- 34. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & D carbon, with E nitrogen, and R³ and R⁴ taken together are dioxymethylene, dioxyethylene, 2,3-fused piperazine, 2,3-fused morpholine or 2,3-fused thiomorpholine.
- 35. The method of claim 1 wherein X = NH, n
 = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted,
 A & D carbon, with B and E nitrogen and R⁴ lower
 25 alkoxy.
 - 36. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A & D carbon, with B and E nitrogen and R⁴ lower mono or dialkylamino.

-154-

37. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A & D carbon, with B and E nitrogen and R⁴ amino.

- 38. The method of claim 1 wherein X = NH, n
 = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted,
 A & D carbon, with B and E nitrogen and R⁴ hydrazino.
- 39. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B & D carbon, with A and E nitrogen and R³ and R⁴ lower alkoxy.
 - 40. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B & D carbon, with A and E nitrogen and R^3 and R^4 lower mono or dialkylamino.
- 15 41. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted, B & D carbon, with A and E nitrogen and R³ or R⁴ lower alkoxy, with the other lower mono or dialkylamino.
- 42. The method of claim 1 wherein X = NH, n
 20 = 0, the aromatic ring phenyl optionally substituted,
 B & D carbon, with A and E nitrogen and R³ and R⁴
 taken together are ethylenedioxy, 2,3-fused
 piperazine, 2,3-fused morpholine or 2,3-fused
 thiomorpholine.
- 25 43. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a sulfur atom, with D & E carbon,

or A & B are carbon with D and E taken together as a sulfur atom, with R^4 or R^3 H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

- 44. The method of claim 1 wherein X = NH, n

 5 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring
 phenyl optionally substituted, and either A and B
 taken together are an oxygen atom, with D & E carbon,
 or A & B are carbon with D and E taken together as an
 oxygen atom, with R⁴ or R³ H, lower alkyl, lower

 10 alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.
- 45. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are a nitrogen atom, with D & E carbon, or A & B are carbon with D and E taken together as a nitrogen atom, with R⁴ or R³ H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.
- 46. The method of claim 1 wherein X = NH, n
 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring

 phenyl optionally substituted, and either A and B
 taken together are a sulfur atom with D carbon and E
 nitrogen, or D and E taken together are a sulfur atom,
 and A is nitrogen and B is carbon, with R^{3/4} H, lower
 alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or
 dialkylamino.
 - 47. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case $R^1 = H$, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are an oxygen atom with D carbon and E nitrogen, or D and E taken together are an oxygen

30

-156-

atom, and A is nitrogen and B is carbon, with $R^{3/4}$ H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.

- 48. The method of claim 1 wherein X = NH, n

 5 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring
 phenyl optionally substituted, A and B taken together
 are a nitrogen atom, and D is carbon and E is
 nitrogen, with R^{3/6} H, or lower alkyl, and R⁴ H,
 lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or
 dialkylamino.
- 49. The method of claim 1 wherein X = NH, n = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring phenyl optionally substituted, and either A and B taken together are an oxygen atom with D nitrogen and E carbon, or A and B taken together are a carbon atom with D nitrogen and E oxygen, with R^{3/6} H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino.
- 50. The method of claim 1 wherein X = NH, n

 20 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring
 phenyl optionally substituted, and either A and B
 taken together are a sulfur atom with D nitrogen and E
 carbon, or A and B taken together are a carbon atom
 with D nitrogen and E sulfur, with R³/6 H, lower

 25 alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or
 dialkylamino.
- 51. The method of claim 1 wherein X = NH, n
 = 0 or 1, in which case R¹ = H, the aromatic ring
 phenyl optionally substituted, and either A and B
 taken together are a nitrogen atom with D nitrogen and

5

10

E carbon, or A and B taken together are a carbon atom with D and E nitrogen atoms, with $R^{3/6}$ H or lower alkyl if on nitrogen, or H, lower alkyl, lower alkoxy, amino, or lower mono or dialkylamino if on carbon.

- 52. The method of claim 1 wherein R¹, R², R³ or R⁴ contain chiral centers, or in the case of R¹ create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included therein.
 - 53. The method of claim 1 wherein X=NH, n=0 or 1, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R^4 lower alkoxy.
- or 1, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R⁴ amino or lower acylamino.
- 55. The method of claim 1 wherein X=NH, n=0 or 1, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R⁴ lower mono or dialkylamino.
- or 1, the aromatic ring phenyl optionally substituted,

 A, D & E carbon, with B nitrogen and R⁴ hydrazino.
 - 57. The method of claim 1 wherein X=NH, n=0 or 1, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, D & E carbon, with B nitrogen and R^4 lower alkyl.

PCT/US95/00941

58. The method of claim 1 wherein X=NH, n=0 or 1, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 lower alkoxy.

- 59. The method of claim 1 wherein X=NH, n=0 or 1, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R^3 amino.
- or 1, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R³ lower mono or dialkylamino.
 - 61. The method of claim 1 wherein X=NH, n=0 or 1, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and \mathbb{R}^3 hydrazino.
- 62. The method of claim 1 wherein X=NH, n=0 or 1, the aromatic ring phenyl optionally substituted, A, B & E carbon, with D nitrogen and R³ lower alkyl.
 - 63. The method of claim 1 having the ring structure below:

64. The method of claim 1 having the ring structure below:

65. The method of claim 1 having the ring structure below:

66. The method of claim 1 having the ring structure below:

$$\begin{array}{c|c} & \text{NH} & \longrightarrow \\ & & \\ R_4 & N & N \\ \end{array}$$

5 67. The method of claim 1 having the ring structure below:

68. The method of claim 1 having the ring structure below:

69. The method of claim 1 having either of the ring structures below:

Where Z = nitrogen, oxygen or sulfur

70. The method of claim 1 wherein the compound is selected from the group consisting of 6-Amino-4-(3-bromoanilino)pyrido[3,2-d]pyrimidine; 4-(3-Bromoanilino)-6-methylaminopyrido[3,2-d]pyrimidine; 4-(3-Bromoanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,2-d]pyrimidine; 7-Amino-4-(3-nitroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine; 7-Amino-4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine; 7-Amino-4-(4-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine; 7-Amino-4-(4-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine;

dine; 7-Amino-4-(3-trifluoromethylanilino)pyrido[4,3d]pyrimidine; 7-Acetylamino-4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine; 4-Benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidine; 7-Acetamido-4-benzylaminopyrido[4,3-d]pyrimidine; 4-(3-Bromoanilino)-6-chloropyrido[3,4-d]pyrimidine; 4-(3-Bromoanilino)-6-methoxypyrido[3,4-d]pyrimidine; 4-(3-Bromoanilino)-6-methylaminopyrido[3,4-d]pyrimidine; 4-(3-Bromoanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,4-d]pyrimidine; 4-(3-Bromoanilino)thieno[3,2-d]pyrimidine; 4-Benzylaminothieno[3,2-d]pyrimidine; 4(3-Bromoanilino)thieno[2,3-d]pyrimidine; and N⁶-(3Bromophenyl)adenine.

71. A compound of Formula I:

Formula I

15 where:

20

25

at least one, and as many as three of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon;

X = 0, S, NH or NR⁷, such that R⁷ = lower alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4 carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon atoms);

n = 0, 1, 2;

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if n = 2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4 carbon atoms) on either linking carbon atom;

 R^2 is lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro, halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower 5 acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl, lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(O)R), cyano, lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4 10 carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido 15 (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido $(-C(O)-NH_2)$, lower mono or dialkylcarboxamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8 carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower 20 alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two $\ensuremath{\mbox{R}^2}$ taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, 25 furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring; and m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl, 30 pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl,

isoquinolinyl and quinazolinyl;

5

10

30

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently, not present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-OC(O)OR) where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or cycloalkyl of 3-8 carbon atoms;

or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms);

lower thioalkyl (1-4 carbon atoms),
thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower
alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino,N'-lower
alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (14 carbon atoms), hydroxylamino, lower 0alkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);

or any two of R^3 - R^6 taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl,

pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl,
thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or
thiomorpholino ring;

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in R³-R⁶ which contain such a moiety can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, N-pyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or N-piperazino groups;

-164-

if one or more of A through E are N, then any of $\mathbb{R}^3\text{-}\mathbb{R}^6$ on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH;

if any of the substitutents R¹, R², R³, R⁴, R⁵ or R⁶ contain chiral centers, or in the case of R¹ create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included;

with the proviso that at least one of the R³R⁶ substituents must be other than hydrogen, halo,
lower alkyl (1-4 carbon atoms), or lower alkoxy (1-4
carbon atoms);

or a pharmaceutical salt or hydrate thereof.

- The compound of claim 71 wherein the compound is selected from the group consisting of 6-15 Amino-4-(3-bromoanilino)pyrido[3,2-d]pyrimidine; 4-(3-Bromoanilino)-6-methylaminopyrido[3,2-d]pyrimidine; 4-(3-Bromoanilino)-6-dimethylaminopyrido[3,2-d]pyrimidine; 7-Amino-4-(3-nitroanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine; 7-Amino-4-(3-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimi-20 dine; 7-Amino-4-(4-bromoanilino)pyrido[4,3-d]pyrimidine; 7-Amino-4-(3-trifluoromethylanilino)pyrido[4,3d]pyrimidine; 7-Acetylamino-4-(3-bromoanilino)pyrido-[4,3-d]pyrimidine; 7-Acetamido-4-benzylaminopyrido-[4,3-d]pyrimidine; 4-(3-Bromoanilino)-6-methylamino-25 pyrido[3,4-d]pyrimidine; and 4-(3-Bromoanilino)-6dimethylaminopyrido[3,4-d]pyrimidine.
- 73. A method of inhibiting Erb-B2 or Erb-B3 or Erb-B4 receptor tyrosine kinase by treating, with an effective inhibiting amount, a mammal, in need thereof, a compound of Formula I or Formula II:

-165-

Formula I

Formula II

where:

15

at least one, and as many as three of A-E

are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon, or
any two contiguous positions in A-E taken together can
be a single heteroatom, N, O or S, in which case one
of the two remaining atoms must be carbon, and the
other can be either carbon or nitrogen;

10 X = O, S, NH or NR⁷, such that R⁷ = lower alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4 carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon atoms);

$$n = 0, 1, 2;$$

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if n = 2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4 carbon atoms) on either linking carbon atom;

R² is lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro, halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower 5 acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl, lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(O)R), cyano, lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4 10 carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcacloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido 15 (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido $(-C(0)-NH_2)$, lower mono or dialkylcarboxamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8 carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower 20 alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two R^2 taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, 25 furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring; and m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl, 30 pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl and quinazolinyl;

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently, not present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-OC(O)OR) where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or cycloalkyl of 3-8 carbon atoms;

5

10

30

or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms);

lower thioalkyl (1-4 carbon atoms),
thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower
alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino, N'-lower
alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (14 carbon atoms), hydroxylamino, lower 0alkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);

or any two of R³-R⁶ taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl,

pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl,
thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or
thiomorpholino ring;

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in R³-R⁶ which contain such a moiety can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, N-pyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or N-piperazino groups;

if one or more of A through E are N, then any of $R^3\text{-}R^6$ on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH; and

if any of the substitutents R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 or R^6 contain chiral centers, or in the case of R^1 create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included;

R⁸ is lower alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, amino or mono or diloweralkyl (1-4 carbon atoms) amino;

or a pharmaceutical salt or hydrate thereof.

74. A pharmaceutical composition adapted for administration as an inhibitor of the epidermal growth factor receptor family of tyrosine kinases, comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or Formual II in admixture with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier:

20

5

10

15

Formula I

-169-

Formula II

where:

5

20

at least one, and as many as three of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon, or any two contiguous positions in A-E taken together can be a single heteroatom, N, O or S, in which case one of the two remaining atoms must be carbon, and the other can be either carbon or nitrogen;

X = 0, S, NH or NR⁷, such that R⁷ = lower alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4 carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon atoms);

n = 0, 1, 2;

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if n = 2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4 carbon atoms) on either linking carbon atom;

R² is lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro, halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl,

lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(O)R), cyano, lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4

25

30

carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido 5 (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido (-C(0)-NH₂), lower mono or dialkylcarboxamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8 carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower 10 alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two R² taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, 15 furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring; and

m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl,
furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl,
pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl,
benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl,
isoquinolinyl and quinazolinyl;

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently, not present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-0C(0)OR) where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or cycloalkyl of 3-8 carbon atoms;

10

30

35

or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms);

- 5 lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino, N'-lower alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (1-4 carbon atoms), hydroxylamino, lower Oalkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);
- or any two of R3-R6 taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl,
- pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, 15 thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring;

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in R³-R⁶ which contain such a moiety 20 can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, Npyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or Npiperazino groups;

25 if one or more of A through E are N, then any of $R^3 - R^6$ on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH; and

if any of the substitutents R1, R2, R3, R4, R5 or R^6 contain chiral centers, or in the case of R^1 create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included;

R⁸ is lower alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, amino or mono or diloweralkyl (1-4 carbon atoms) amino:

or a pharmaceutical salt or hydrate thereof.

-172-

75. A method of inhibiting epidermal growth factor receptor tyrosine kinase by treating, with an effective inhibiting amount, a mammal, in need thereof, a compound of Formula II:

5

10

15

20

25

Formula II

where:

at least one, and as many as three of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon, or any two contiguous positions in A-E taken together can be a single heteroatom, N, O or S, in which case one of the two remaining atoms must be carbon, and the other can be either carbon or nitrogen;

X = O, S, NH or NR⁷, such that R⁷ = lower alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4 carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon atoms);

n = 0, 1, 2;

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if n=2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4 carbon atoms) on either linking carbon atom;

R² is lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro, halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower

-173-

mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl, lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(O)R), cyano, lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms), 5 thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido 10 (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido (-C(O)-NH₂), lower mono or dialkylcarboxamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8 carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon 15 atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two R^2 taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, 20 oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring; and m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl,

m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl,
furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl,
pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl,
benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl,
isoquinolinyl and quinazolinyl;

25

30

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently, not present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or

-174-

cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-0C(0)OR) where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or cycloalkyl of 3-8 carbon atoms;;

or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms);

5

10

25

30

35

lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino,N'-lower alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (1-4 carbon atoms), hydroxylamino, lower O-alkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);

or any two of R³-R⁶ taken together on

contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of

5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl,
pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl,
thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or
thiomorpholino ring;

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in R³-R⁶ which contain such a moiety can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, N-pyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or N-piperazino groups;

if one or more of A through E are N, then any of R^3 - R^6 on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH;

if any of the substitutents R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 or R^6 contain chiral centers, or in the case of R^1 create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included; and

-175-

 ${\sf R}^8$ is lower alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, amino or mono or diloweralkyl (1-4 carbon atoms) amino;

or a pharmaceutical salt or hydrate thereof.

76. A method of treating cancer by treating, with an effective cancer inhibiting amount, a mammal, in need thereof, a compound of Formula I or Formula II:

Formula I

10

15

Formula II

where:

at least one, and as many as three of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon, or any two contiguous positions in A-E taken together can be a single heteroatom, N, O or S, in which case one

-176-

of the two remaining atoms must be carbon, and the other can be either carbon or nitrogen;

X = 0, S, NH or NR⁷, such that R⁷ = lower alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4 carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon atoms);

n = 0, 1, 2;

5

10

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if n = 2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4 carbon atoms) on either linking carbon atom;

R² is lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro, halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower

- perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl, lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(O)R), cyano, lower
- thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido
- (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido (-C(O)-NH₂), lower mono or dialkylcarboxamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8 carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon
- atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two R² taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated

-177-

1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring; and

- m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl,
 furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl,
 pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl,
 benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl,
 isoquinolinyl and quinazolinyl;
- R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently, not present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-OC(O)OR) where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or cycloalkyl of 3-8 carbon atoms;
- or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms);

lower thioalkyl (1-4 carbon atoms),
thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower
alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino, N'-lower
alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (14 carbon atoms), hydroxylamino, lower O-alkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);

or any two of R³-R⁶ taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl,

-178-

thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring;

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in R³-R⁶ which contain such a moiety can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, N-pyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or N-piperazino groups;

5

10

15

20

25

if one or more of A through E are N, then any of R^3-R^6 on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH;

if any of the substitutents R¹, R², R³, R⁴, R⁵ or R⁶ contain chiral centers, or in the case of R¹ create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included; and

 R^8 = lower alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, amino and mono or diloweralkyl (1-4 carbon atoms) amino;

or a pharmaceutical salt or hydrate thereof.

77. A method of treating psoriasis by treating, with an effective psoriasis inhibiting amount, a mammal, in need thereof, a compound of Formula I or II:

Formula I

Formula II

where:

5

at least one, and as many as three of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon, or any two contiguous positions in A-E taken together can be a single heteroatom, N, O or S, in which case one of the two remaining atoms must be carbon, and the other can be either carbon or nitrogen;

X = 0, S, NH or NR⁷, such that R⁷ = lower
10 alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4
carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon
atoms);

n = 0, 1, 2;

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if 15 n = 2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4) carbon atoms) on either linking carbon atom; R^2 is lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro, 20 halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl, 25 lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(O)R), cyano, lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4

carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido 5 (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido $(-C(0)-NH_2)$, lower mono or dialkylcarboxamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8 carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower 10 alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two R^2 taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, 15 furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring; and

m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl,
furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl,
pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl,
benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl,
isoquinolinyl and quinazolinyl;

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently, not
present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl
(3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms),
cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy
(1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino
(1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino
(3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or
cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-0C(0)OR)
where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or
cycloalkyl of 3-8 carbon atoms;

-181-

or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms);

lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino, N'-lower alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (1-4 carbon atoms), hydroxylamino, lower O-alkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);

5

10

20

30

or any two of R³-R⁶ taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl,

pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring;

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in R³-R⁶ which contain such a moiety can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, N-pyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or N-piperazino groups;

25 if one or more of A through E are N, then any of \mathbb{R}^3 - \mathbb{R}^6 on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH;

if any of the substitutents R¹, R², R³, R⁴, R⁵ or R⁶ contain chiral centers, or in the case of R¹ create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included; and

-182-

 R^8 = lower alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, amino and mono or diloweralkyl (1-4 carbon atoms) amino;

or a pharmaceutical salt or hydrate thereof.

78. A method of preventing blastocyte implantation by treating, with an effective blastocyte implantation inhibiting amount, a mammal, in need thereof, a compound of Formulal or II:

Formula I

10

15

Formula II

where:

at least one, and as many as three of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon, or any two contiguous positions in A-E taken together can be a single heteroatom, N, O or S, in which case one of the two remaining atoms must be carbon, and the other can be either carbon or nitrogen;

-183-

X = 0, S, NH or NR⁷, such that R⁷ = lower alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4 carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon atoms);

n = 0, 1, 2;

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if n = 2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4 carbon atoms) on either linking carbon atom;

R² is lower alkyl (1-4 carbon atoms),

cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4
carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro,
halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower
perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower
acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower

- mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl, lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(O)R), cyano, lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms),
- thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido
- (-C(O)-NH₂), lower mono or dialkylcarboxamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8 carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon
- atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two R² taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl,
- oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring; and

-184-

m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl,
furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl,
pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl,
benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl,
isoquinolinyl and quinazolinyl;

5

10

15

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently, not present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-0C(O)OR) where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or cycloalkyl of 3-8 carbon atoms:

or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms):

lower thioalkyl (1-4 carbon atoms),
thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower
alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino,N'-lower
alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (14 carbon atoms), hydroxylamino, lower O-alkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);

or any two of R³-R⁶ taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl,

pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring;

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in $R^3\!-\!R^6$ which contain such a moiety

5

10

15

20

can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, N-pyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or N-piperazino groups;

if one or more of A through E are N, then any of R^3 - R^6 on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH;

if any of the substitutents R¹, R², R³, R⁴, R⁵ or R⁶ contain chiral centers, or in the case of R¹ create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included; and

R⁸ = lower alkyl of from 1 to 4 carbon atoms,
amino and mono or diloweralkyl (1-4 carbon atoms)
amino;

or a pharmaceutical salt or hydrate thereof.

79. A contraceptive composition comprising a contraceptively effective amount of a compound of the following Formula I or Formula II in admixture with a contraceptively acceptable excipient, diluent or carrier:

Formula I

Formula II

where:

5

at least one, and as many as three of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon, or any two contiguous positions in A-E taken together can be a single heteroatom, N, O or S, in which case one of the two remaining atoms must be carbon, and the other can be either carbon or nitrogen;

X = O, S, NH or NR⁷, such that R⁷ = lower alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4 carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon atoms);

n = 0, 1, 2;

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if n = 2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4 carbon atoms) on either linking carbon atom;

 R^2 is lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro,

- halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl,
- lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(0)R), cyano, lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4

5

10

15

25

30

carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido (-C(0)-NH₂), lower mono or dialkylcarboxamido (1-4. carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8 carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two R² taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring; and

m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl,
furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl,
pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl,
benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl,
isoquinolinyl and quinazolinyl;

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently, not present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-0C(O)OR) where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or cycloalkyl of 3-8 carbon atoms;;

-188-

or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms);

lower thioalkyl (1-4 carbon atoms),
thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower
alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino,N'-lower
alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (14 carbon atoms), hydroxylamino, lower 0alkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);

or any two of R³-R⁶ taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl,

pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring;

20

25

30

35

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in R³-R⁶ which contain such a moiety can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, N-pyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or N-piperazino groups;

if one or more of A through E are N, then any of R^3-R^6 on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH;

if any of the substitutents R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 or R^6 contain chiral centers, or in the case of R^1 create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included; and

 \mathbb{R}^8 is lower alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, amino or mono or diloweralkyl (1-4 carbon atoms) amino;

PCT/US95/00941

WO 95/19774

-189-

or a pharmaceutical salt or hydrate thereof.

80. A method of treating kidney disease by treating, with an effective kidney disease inhibiting amount, a mammal, in need thereof, a compound of Formula I or Formula II:

Formula I

Formula II

where:

5

at least one, and as many as three of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon, or 10 any two contiguous positions in A-E taken together can be a single heteroatom, N, O or S, in which case one of the two remaining atoms must be carbon, and the other can be either carbon or nitrogen;

X = O, S, NH or NR^7 , such that $R^7 = lower$ 15 alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH2, lower alkoxy (1-4

-190-

carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon atoms);

n = 0, 1, 2;

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if n = 2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4 carbon atoms) on either linking carbon atom;

R² is lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro, halo (fluoro chloro bronze atoms)

- halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl,
- lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(O)R), cyano, lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon
- atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido (-C(O)-NH₂), lower mono or dialkylcarboxamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8
- carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two R² taken together on contiguous carbon atoms can form a
- carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring; and

5

10

15

m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl,
furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl,
pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl,
benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl,
isoquinolinyl and quinazolinyl;

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently, not present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy (1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-0C(O)OR) where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or cycloalkyl of 3-8 carbon atoms;

or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms);

lower thioalkyl (1-4 carbon atoms),
thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower
alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino, N'-lower
alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (14 carbon atoms), hydroxylamino, lower 0alkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);

or any two of R³-R⁶ taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl,

pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring;

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in R^3 - R^6 which contain such a moiety

5

10

can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, N-pyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or N-piperazino groups;

if one or more of A through E are N, then any of R^3-R^6 on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH;

if any of the substitutents R¹, R², R³, R⁴, R⁵ or R⁶ contain chiral centers, or in the case of R¹ create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included; and

R⁸ is lower alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, amino or mono or diloweralkyl (1-4 carbon atoms) amino;

or a pharmaceutical salt or hydrate thereof.

81. A method of treating pancreatitis by treating, with an effective amount inhibiting a mammal, in need thereof, a compound of Formula I or Formula II:

Formula I

-193-

Formula II

where:

5

10

15

20

at least one, and as many as three of A-E are nitrogen, with the remaining atom(s) carbon, or any two contiguous positions in A-E taken together can be a single heteroatom, N, O or S, in which case one of the two remaining atoms must be carbon, and the other can be either carbon or nitrogen;

X = 0, S, NH or NR⁷, such that R⁷ = lower alkyl (1-4 carbon atoms), OH, NH₂, lower alkoxy (1-4 carbon atoms) or lower monoalkylamino (1-4 carbon atoms);

n = 0, 1, 2;

 R^1 = H or lower alkyl (1-4 carbon atoms); if n = 2, R^1 can be independently H or lower alkyl (1-4 carbon atoms) on either linking carbon atom;

R² is lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl (3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms), cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), nitro,

- halo (fluoro, chloro, bromo, iodo), lower
 perfluoroalkyl (1-4 carbon atoms), hydroxy, lower
 acyloxy (1-4 carbon atoms; -O-C(O)R), amino, lower
 mono or dialkylamino (1-4 carbon atoms), lower mono or
 dicycloalkylamino (3-8 carbon atoms), hydroxymethyl,
- lower acyl (1-4 carbon atoms; -C(O)R), cyano, lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), lower sulfinylalkyl (1-4

carbon atoms), lower sulfonylalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfinylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonylcycloalkyl (3-8 carbon atoms), sulfonamido, lower mono or dialkylsulfonamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylsulfonamido 5 (3-8 carbon atoms), mercapto, carboxy, carboxamido $(-C(0)-NH_2)$, lower mono or dialkylcarboxamido (1-4 carbon atoms), mono or dicycloalkylcarboxamido (3-8 carbon atoms), lower alkoxycarbonyl (1-4 carbon 10 atoms), cycloalkoxycarbonyl (3-8 carbon atoms), lower alkenyl (2-4 carbon atoms), cycloalkenyl (4-8 carbon atoms), lower alkynyl (2-4 carbon atoms), or two $\ensuremath{\mbox{R}^2}$ taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 15 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl, pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring; and m = 0-3, wherein Ar is phenyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazoyl, 20 pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, naphthyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl,

isoquinolinyl and quinazolinyl;

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently, not

present, H, lower alkyl (1-4 carbon atoms), cycloalkyl
(3-8 carbon atoms), lower alkoxy (1-4 carbon atoms),
cycloalkoxy (3-8 carbon atoms), hydroxy, lower acyloxy
(1-4 carbon atoms), amino, lower mono or dialkylamino

(1-4 carbon atoms), lower mono or dicycloalkylamino
(3-8 carbon atoms), lower alkyl (1-4 carbon atoms) or
cycloalkyl (3-8 carbon atoms), carbonato (-0C(0)OR)
where the R is lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms or
cycloalkyl of 3-8 carbon atoms;;

-195-

or ureido or thioureido or N- or O- linked urethane any one of which is optionally substituted by mono or di-lower alkyl (1-4 carbon atoms) or cycloalkyl (3-8 carbon atoms);

lower thioalkyl (1-4 carbon atoms), thiocycloalkyl (3-8 carbon atoms), mercapto, lower alkenyl (2-4 carbon atoms), hydrazino,N'-lower alkylhydrazino (1-4 carbon atoms), lower acylamino (1-4 carbon atoms), hydroxylamino, lower O-

10 alkylhydroxylamino (1-4 carbon atoms);

20

30

35

or any two of R³-R⁶ taken together on contiguous carbon atoms can form a carbocyclic ring of 5-7 members or a monounsaturated 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxepinyl, pyranyl, furanyl,

pyrrolidyl, piperidinyl, thiolanyl, oxazolanyl, thiazolanyl, diazolanyl, piperazinyl, morpholino or thiomorpholino ring;

any lower alkyl group substituent on any of the substituents in R³-R⁶ which contain such a moiety can be optionally substituted with one or more of hydroxy, amino, lower monoalkylamino, lower dialkylamino, N-pyrrolidyl, N-piperidinyl, N-pyridinium, N-morpholino, N-thiomorpholino or N-piperazino groups;

if one or more of A through E are N, then any of R^3 - R^6 on a neighboring C atom to one of the N atoms, cannot be either OH or SH;

if any of the substitutents R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 or R^6 contain chiral centers, or in the case of R^1 create chiral centers on the linking atoms, then all stereoisomers thereof both separately and as racemic and/or diastereoisomeric mixtures are included; and

R⁸ is lower alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, amino or mono or diloweralkyl (1-4 carbon atoms) amino;

-196-

or a pharmaceutical salt or hydrate thereof.



FIG. I

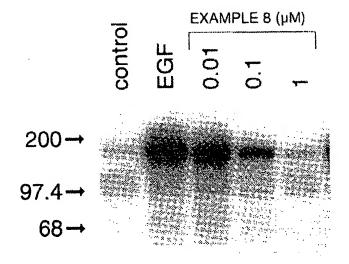


FIG. 2

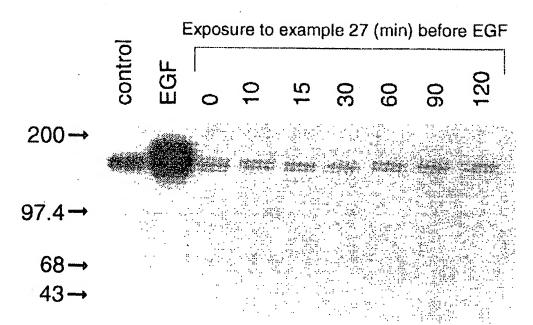


FIG. 3

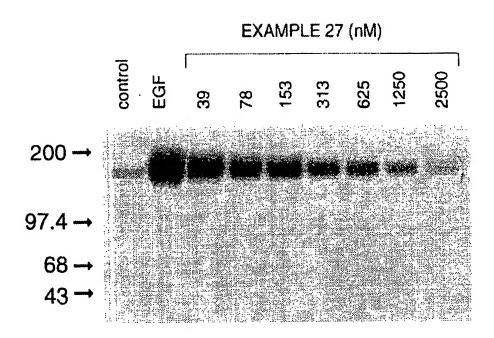


FIG. 4

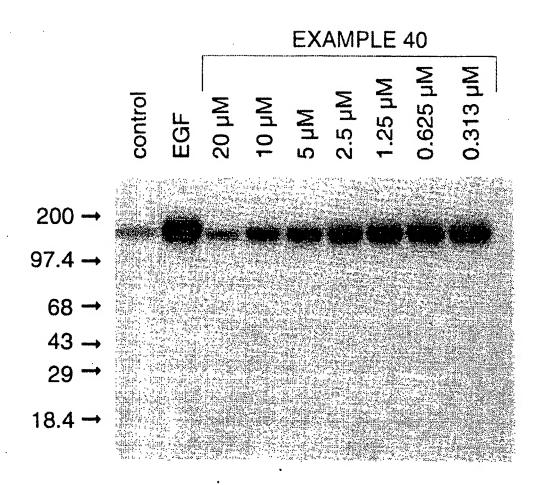


FIG. 5

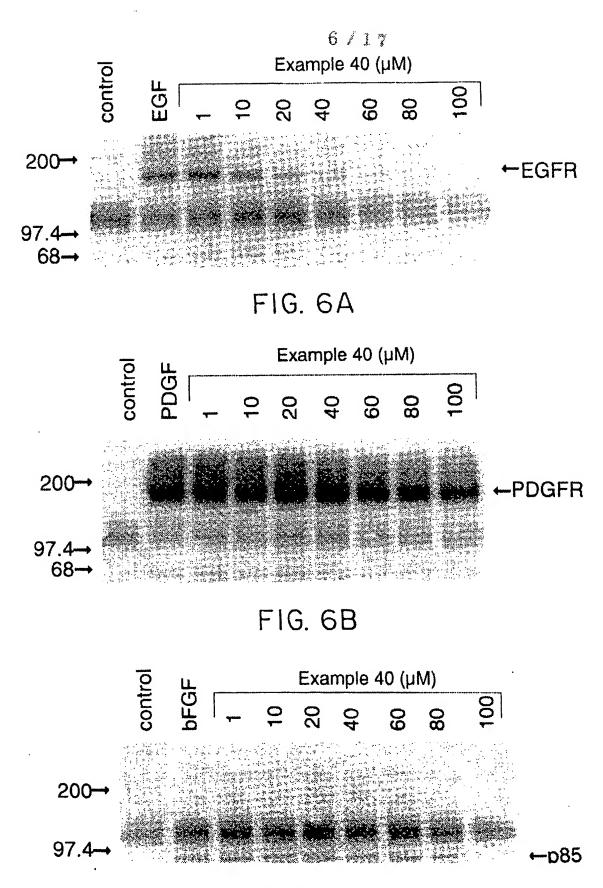


FIG. 6C SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

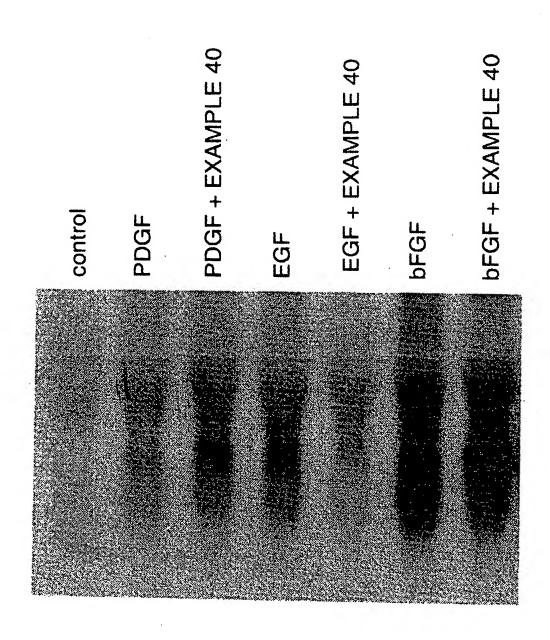


FIG. 7

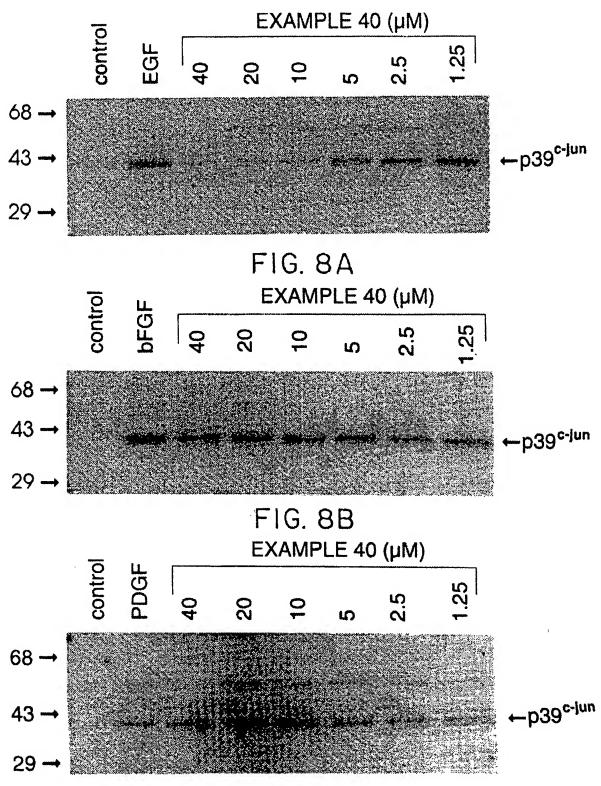


FIG. 8C SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

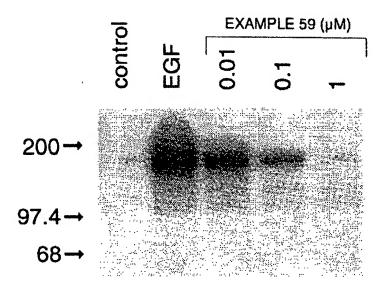


FIG. 9

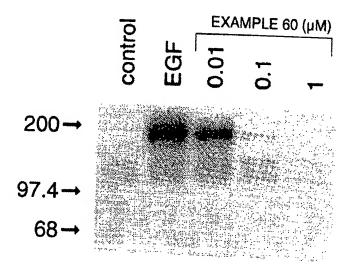


FIG. 10

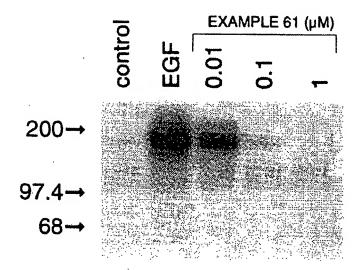


FIG. 11

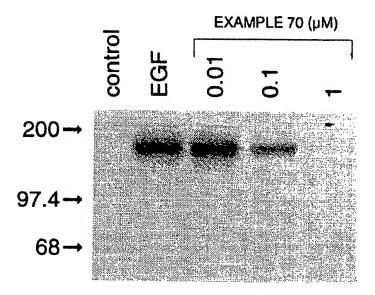


FIG. 12

FIG. 13

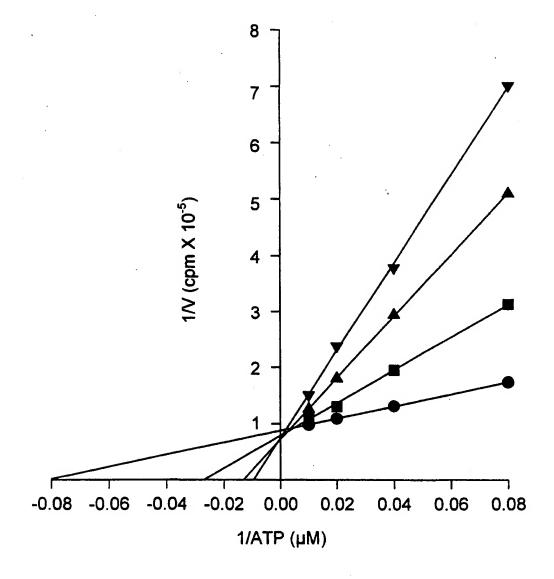
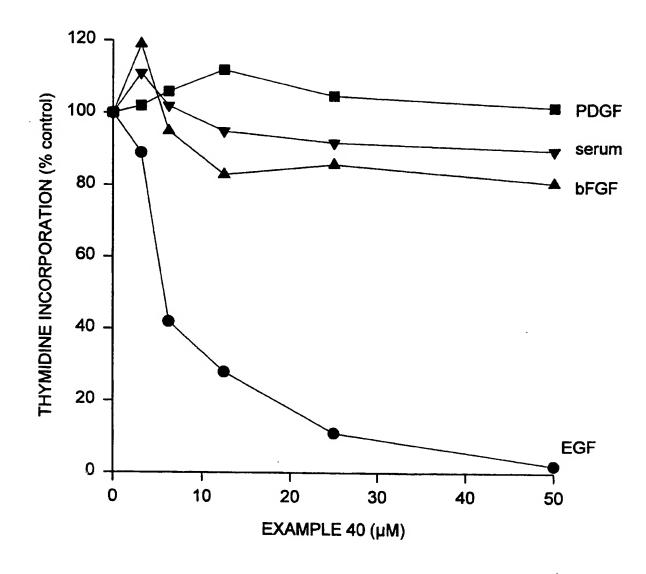


FIG. 14



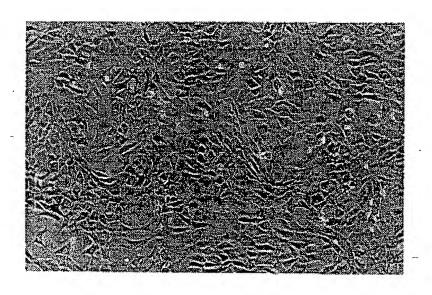


FIG. 15

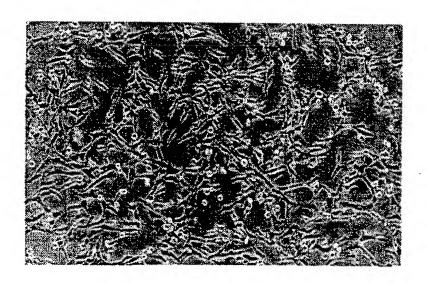


FIG. 16

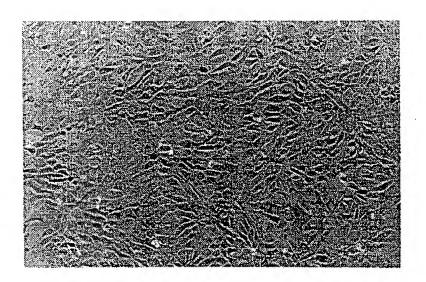


FIG. 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interno al Application No PCT/US 95/00941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/505 C07D471/04 C07D487/04 A61K31/52 //(CO7D471/04,239:00,221:00),(CO7D487/04,239:00,239:00) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Minimum documentation scarched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. EP,A,O 566 226 (ZENECA) 20 October 1993 1 see page 20, line 11 - page 21, line 30; claim 1 X ARZNEIMITTEL FORSCHUNG DRUG RESEARCH., 76 vol. 39, no. 1, 1989 AULENDORF DE. pages 78-81, B. HALADON ET AL. 'Experimental antitumor activity of new azathioprine' see tables 1,2 X JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. 71 vol. 82, 1960 DC US, pages 5711-5718, E.C. TAYLOR ET AL. 'Pyrimido[4,5-d]pyrimidines' see table II, lines 55,57,63 -/--X Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex. Special categories of cited documents: T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance invention "E" earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 3 May 1995 **23**. 05. 95 Name and mailing address of the ISA Authorized officer European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Alfaro Faus, I Fax: (+31-70) 340-3016

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interns al Application No
PCT/US 95/00941

| | | PCT/US 95/ | 00941 |
|-----------|---|------------|----------------------|
| (Continua | tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | TR | elevant to claim No. |
| acgory | Citation of document, with indication, where appropriate, or die relevant passes | | |
| | US,A,2 949 466 (M.L. HOEFLE ET AL.) 16 August 1960 see examples 21,22,28,33 | | 71 |
| | · · | | |
| | | | |
| | · | | |
| | | | |
| | , | | |
| | | | |
| | | | |
| | * | | |
| | • | | |
| | · | | |
| | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir mational application No.

PCT/US 95/00941

| Box I | Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet) |
|-----------|--|
| This inte | ernational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: |
| : [| Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 1-70,73,75-78,80,81 are directed to a method of treatment |
| | of (diagnostic method practised on) the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. |
| 2. == | Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an author that the prescribed requirements to such an author that making full international search can be carried out, specifically: Furthermore claims 76-81 have only been searched as far as the activity of the compounds has been described related to epidermal growth factor receptor tyrosine Kinase inhibition. |
| 3. | Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). |
| Box II | Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet) |
| This Inte | ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: |
| ı. 🔲 | As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. |
| 2. | As all searchable claims could be searches without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. |
| 3. | As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: |
| 4. | No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: |
| Remark | The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...formation on patent family members

Intern: al Application No PCT/US 95/00941

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date | |
|--|---------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--|
| EP-A-566226 | 20-10-93 | AU-A- CA-A- JP-A- | 3101093 2086968 6073025 | 22-07-93 21-07-93 15-03-94 | |
| US-A-2949466 | 16-08-60 | NONE | | | |

| • |
|----|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| ,3 |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |



PCT WELTORGANISATION FÜR GEI Internationales E INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTL. INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: C07D 487/04, A61K 31/505

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/07657

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

14. März 1996 (14.03.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP95/03482

(22) Internationales Anmeldedatum: 5. September 1995 (05.09.95)

(30) Prioritätsdaten:

| P 44 31 867.7 | 7. September 1994 (07.09.94) | DE |
|---------------|------------------------------|----|
| 195 03 151.2 | 1. Februar 1995 (01.02.95) | DE |
| 195 21 386.6 | 13. Juni 1995 (13.06.95) | DE |
| 195 28 672.3 | 4. August 1995 (04.08.95) | DE |
| | | |

- (71) Anmelder: DR. KARL THOMAE GMBH [DE/DE]; Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE).
- (72) Erfinder: HIMMELSBACH, Frank; Ahornweg 16, D-88441 Mittelbiberach (DE). RÜDEN VON, Thomas; Kerpengasse 32, A-1201 Wien (AT). DAHMANN, Georg; Amriswilstrasse 7, D-88400 Biberach (DE). METZ, Thomas; Rathausstrasse 19/2/25, A-1010 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, MW, SD, SZ, UG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: PYRIMIDO[5,4-D]PYRIMIDINES, DRUGS CONTAINING THESE COMPOUNDS, THEIR USE, AND PROCESS FOR PREPARING THEM
- (54) Bezeichnung: PYRIMIDO[5,4-D]PYRIMIDINE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VER-WENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract

The present invention concerns pyrimido[5,4-d]pyrimidines of general formula (I), in which Ra to Rc are defined as in claim 1, their tautomers, their stereoisomers and their salts, in particular their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases which display valuable pharmacological properties, in particu-

lar an inhibitory effect on signal transduction brought about by tyrosine kinases. The invention further concerns the use of these pyrimidines in treating diseases, in particular turnour diseases, and their preparation.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimido[5,4-d]pyrimidine der allgemeinen Formel (I), in der Ra bis Rc wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, und deren Herstellung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| AT | Österreich | GA | Gabon | MR | Mauretanien |
|------|-----------------------------------|----|-----------------------------------|----------|--------------------------------|
| AU | Australien | GB | Vereinigtes Königreich | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GE | Georgien | NE | Niger |
| BE | Belgien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | NZ | Neusceland |
| BJ | Benin | IE | Irland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BY | Belarus | JP | Japan | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | KE | Kenya | RU | Russische Föderstion |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgisistan | SD | |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Sudan |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SE SI | Schweden |
| CI | Côte d'Ivoire | KZ | Kasachatan | | Slowenien |
| CM | Kamerun | L | Liechtenstein | SK | Slowakei |
| CN | China | LK | | SN | Senegal |
| CS | Tschechoslowakei | | Sri Lanka | TD | Tschad |
| cz | | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| DE | Tachechische Republik Deutschland | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| - | | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dinemark | MD | Republik Moldan | UA | Ukrsine |
| ES | Spanien | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI . | Finnland | ML | Mali | UZ | Usbekisten |
| FR | Frankreich | MN | Mongolei | VN | Vietnam |
| | | | | | |

Pyrimido[5,4-d]pyrimidine, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Pyrimido[5,4-d]pyrimidine der allgemeinen Formel

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

 R_{b} eine durch die Reste R_{1} bis R_{3} substituierte Phenylgruppe, wobei

 R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C₁₋₆-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₆-Alkoxygruppe, .

WO 96/07657

- 2 -

PCT/EP95/03482

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{4-7} -Cycloalkoxygruppe, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{3-5} -Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte C_{2-5} -Alkinyl- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl-, Aralkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C_{2-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkoxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, N-Alkyl-C₃₋₇-cycloalkylamino-, Arylamino-, N-Alkyl-arylamino-, Aralkylamino- oder N-Alkyl-aralkylamino-gruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4-bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkyl-

carbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonyl- oder (Alkylenimino)sulfonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffoder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkyl-sulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonyl-amino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylamino-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkyl-carbonyl-, Aryl-hydroxymethyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aralkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-arylaminocarbonyl-, N-Alkylaminocarbonyl-, N-Hydroxy-alkylaminocarbonyl-, N-Alkoxy-aminocarbonyl-, N-Alkoxy-alkyl-aminocarbonyl-, Cyano-, Azido-, N-Cyano-amino- oder N-Cyano-alkylaminogruppe,

eine Sulfo-, Alkoxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, N-Alkylarylaminosulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl- oder N-Alkyl-aralkylaminosulfonylgruppe,

eine Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O,O'-Dialkyl-phosphono-, O-Aralkyl-phosphono- oder O,O'-Diaralkyl-phosphonogruppe,

eine durch R4 substituierte Alkyl-oder Alkoxygruppe, wobei

- 4 -

R4 eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl-, Aralkylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein können, oder

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino) carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Al-kylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino-oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellt,

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe oder

 R_2 zusammen mit R_3 , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Methylendioxygruppe, eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte n- C_{3-6} -Alkylengruppe oder eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine oder zwei Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyangruppen substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

 R_a zusammen mit R_1 , sofern R_1 in o-Stellung zu dem durch R_a substituierten Stickstoffatom steht, auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte $n-C_{2-4}-Alkylen-$ gruppe darstellen, und

R_C ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Hydroxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Mercapto-, C_{1-8} -Alkylsulfenyl-, C_{1-8} -Alkylsulfinyl-, C_{1-8} -Alkylsulfonyl-, C_{4-7} -Cycloalkylsulfinyl-, C_{4-7} -Cycloalkylsulfinyl-, C_{4-7} -Cycloalkylsulfenyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylsulfenyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -al-kylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,

eine C_{1-8} -Alkoxygruppe, die durch eine Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine C₂₋₈-Alkoxygruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-N-(alkylcarbonyl)amino-, Alkylsulfonyl)amino-, Alkoxy-carbonylamino- oder N-Alkyl-N-(alkoxycarbonyl)aminogruppe, durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe und zusätzlich in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff-

- 6 -

oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Formyl-imino-, N-Dialkylaminocarbonyl-imino-, N-Alkoxycarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, substituiert ist,

eine durch zwei Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierte C3-8-Alkoxygruppe,

eine durch eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituierte C₁₋₈-Alkoxygruppe, wobei der Cycloalkylteil jeweils durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituiert sein kann und wobei in den vorstehend erwähnten C₄₋₇-Cycloalkylteilen jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkyl-carbonyl-imino-, N-Alkoxycarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann.

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxygruppen oder durch eine Alkoxy-, Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, Amino-carbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy-C2-4-alkylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-N-(alkylcarbonyl)amino-, Alkylsulfonyl)amino-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-N-(alkoxycarbonyl)aminogruppe substituierte C4-7-Cycloalkoxygruppe, wobei in den vorstehend erwähnten C5-7-Cycloalkoxygruppen jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkoxycarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino-oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe oder C_{3-7} -Cyclo-alkylgruppe substituierte C_{3-8} -Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe oder C_{3-7} -Cyclo-alkylgruppe substituierte C_{3-8} -Alkinyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder 1 bis 2 Arylgruppen substituierte 4- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest R₅ substituiert sein kann, wobei

R₅ eine Aryl-, Aralkyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Amino-carbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Alkylcarbonyloxy-, Arylcarbonyloxy-, Amino-, Alkylamino-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, Dialkylamino-, Cyanamino-, Formylamino-, N-(Alkyl)-N-(hydroxy-C₂₋₄-alkyl)amino- oder Bis-(hydroxy-C₂₋₄-alkyl)aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino) carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkyl-carbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung des Alkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder

- 8 -

Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkylimino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkyl-sulfonyl-imino-, N-Arylimino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt ist und zusätzlich im Alkyleniminoteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils eine oder zwei der zu den Stickstoffatomen benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonyl-amino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino- oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Aralkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxycarbonylamino-, Aralkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxycarbonylaminogruppe,

eine (NR7R8)CONR6- oder (NR7R8)SO2NR6-Gruppe, in denen

 R_6 , R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder R_6 und R_7 zusammen eine $n-C_{2-4}$ -Alkylengruppe und R_8 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

eine Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl- oder Dialkylaminocarbonylalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonylalkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Me-

thylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Al-kyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine (Carboxyalkyl)oxy-, (Alkoxycarbonylalkyl)oxy-, (Aminocarbonylalkyl)oxy-, (Alkylaminocarbonylalkyl)oxy- oder (Dialkylaminocarbonylalkyl)oxy-gruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte [(Alkylenimino)carbonylalkyl]oxy-gruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Cyanoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aryloxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl- oder Dialkylaminoalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino) alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Alkylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylcarbonylaminoalkyl-, Alkylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylsulfonylaminoalkyl-, Arylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkyl-arylcarbonylaminoalkyl-, Arylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkyl-arylsulfonylaminoalkyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl-, Aralkylsulfonyl-, Alkylsulfenylalkyl-, Alkylsulfinylalkyl-, Alkylsulfonylalkyl-, Arylsulfenylalkyl-, Arylsulfinylalkyl- oder Arylsulfonylalkylgruppe oder

- 10 -

eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, wobei in einer C_{5-7} -Cyclo-alkylgruppe eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellt,

oder R_C eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte 6- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest R₅ substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Oxido-N-alkylimino- oder R₉N-Gruppe ersetzt ist, wobei

R9 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy-C2-4-alkyl-, Alkoxy-C2-4-alkyl-, Amino-C2-4-alkyl-, Alkylamino-C2-4-al-kyl-, Dialkylamino-C2-4-alkyl-, (Hydroxy-C2-4-alkoxy)-C2-4-alkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Formyl-, Alkyl-carbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Aryl-sulfonyl-, Aralkylcarbonyl-, Aralkylsulfonyl-, Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe oder eine (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in einem 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteil eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellt,

oder R_C eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlen-

stoffatomen befinden, oder 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten 1-Pyrrolidinylgruppen zusätzlich durch den Rest R_5 , der wie vorstehend erwähnt definiert ist, substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidinyl- oder 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten 1-Piperidinyl- und 1-Azacyclohept-1-yl-gruppen zusätzlich durch den Rest R5, der wie vorstehend erwähnt definiert ist, substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine -O-CH₂CH₂-O- oder -O-CH₂CH₂CH₂-O-Gruppe substituiert sind.

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidinyl- oder 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen in 3-Stellung oder in 4-Stellung jeweils zwei Wasserstoffatome durch eine -O-CH₂CH₂-O- oder -O-CH₂CH₂CH₂-O-Gruppe substituiert sind,

- 12 -

eine Gruppe der Formel

in der

m und n, die gleich oder verschieden sein können, die Zahlen 1 bis 3 oder

m die Zahl 0 und n die Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten, wobei zusätzlich der obige Benzoteil durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Cyanogruppen und der obige gesättigte cyclische Iminoteil durch 1 oder 2 Alkylgruppen, wobei die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, mono- oder disubstituiert sein kann, oder

eine (R₁₀NR₁₁)-Gruppe, in der

 R_{10} und R_{11} die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₁₆-Alkylgruppe, die durch 1 oder 2 Aryl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen, durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, C₂₋₄-Alkylendioxy-, Alkylcarbonyloxy-, Arylcarbonyloxy-, Formylamino-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in einem 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteil jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino-oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffoder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder RgN-Gruppe ersetzt sein kann, wobei Rg wie eingangs definiert ist, und zusätzlich in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu den Stickstoffatomen benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

durch eine Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkylaralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Aralkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxycarbonylaminogruppe, durch eine (R8NR7)-CO-NR6- oder (R8NR7)-SO2-NR6-Gruppe, wobei R6, R7 und R8 wie eingangs definiert sind, durch eine Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe, durch eine durch Rs und gegebenenfalls zusätzlich durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C₄₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei R₅ wie eingangs definiert ist, durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C5-7-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder NRg-Gruppe ersetzt ist oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom substituiert sein kann,

eine durch 2 oder 3 Fluoratome substituierte C_{2-10} -Alkylgruppe, eine durch 4 oder 5 Fluoratome substituierte C_{3-10} -Alkylgruppe,

eine durch eine 1,4,7,10-Tetraoxacyclododecyl-, 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecyl- oder eine 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine durch 2 bis 5 Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierte C_{3-10} -Alkylgruppe,

eine durch eine Arylgruppe und eine Hydroxygruppe substituierte C_{2-6} -Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcar-bonylamino- oder Alkoxycarbonylaminogruppe und zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte C₃₋₆-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe oder C_{3-7} -Cyclo-alkylgruppe substituierte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei der Vinyl- oder Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{2-4} -Alkylgruppe, die durch eine C_{2-4} -Alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω -Position durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine Arylgruppe,

eine Cyclopropylgruppe, die durch 1 oder 2 Alkylgruppen, durch eine Aryl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkyl-aminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-

imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylimino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C_{4-7} -Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R_5 , der wie eingangs definiert ist, substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch eine N,N-Dialkyl-N-oxido-aminogruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkenylgruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der $(R_{11}NR_{10})$ -Grupppe verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C_{4-7} -Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R_5 substituiert sein kann, wobei in dem Cycloalkylteil eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Alkyl-N-oxido-imino- oder R_9 N-Gruppe ersetzt ist, wobei R_5 und R_9 wie eingangs definiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C5-C7-Cycloalkyl- oder C5-C7-Cycloalkylalkylgruppe, in denen jeweils eine Methylengruppe im Cycloalkylteil durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclopentyl- oder Cyclopentylalkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im Cyclopentylteil durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind, wobei

- 16 -

die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch den Rest R5, der wie eingangs definiert ist, substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclohexyl-, Cyclohexylalkyl-, Cycloheptyl- oder Cycloheptyl- alkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im Cyclo- alkylteil durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Kohlenstoffatome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch den Rest R5, der wie eingangs definiert ist, substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 3-Cyclohexen-1-yl- oder 3-Cyclohexen-1-yl-alkylgruppe, in denen im Cyclohexenylteil zwei Wasserstoffatome in 2,5-Stellung durch eine $n-C_{1-3}$ -Alkylenbrücke ersetzt sind,

eine 3-Chinuclidinyl-, 4-Chinuclidinyl-, 2-Chinuclidinylalkyl-, 3-Chinuclidinyl-alkyl-, 4-Chinuclidinyl-alkyl-, Azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl-, Azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl-alkyloder Adamantylgruppe, oder

 R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R_{11} eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Cyanogruppe darstellen,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R_{12} monosubstituiert, durch R_{13} mono-, di- oder

trisubstituiert oder durch R_{12} monosubstituiert und zusätzlich durch R_{13} mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

R₁₂ eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkyl-sulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylamino-, Dialkyl-amino-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, N-Alkyl-(hydroxy-C₂₋₄-alkyl)-amino-, Bis-(hydroxy-C₂₋₄-alkyl)amino-, Phenylalkylcarbonyl-amino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylamino-sulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, (R₈NR₇)-CO-NR₆- oder (R₈NR₇)-SO₂-NR₆-Gruppe, wobei R₆, R₇ und R₈ wie eingangs definiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder eine R₉N-Gruppe ersetzt sein kann, wobei R₉ wie eingangs definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, und

R₁₃ eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellen, wobei zwei Reste R₁₃, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine

- 18 -

1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten,

insbesondere diejenigen der vorstehend erwähnten Verbindungen der allgemeinen Formel I mit der Maßgabe, daß, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- oder Cycloalkylenteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

 $R_{\rm b}$ eine durch die Reste $R_{\rm 1}$ bis $R_{\rm 3}$ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C₁₋₆-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₆-Alkoxygruppe,

eine C3-6-Cycloalkyl- oder C5-6-Cycloalkoxygruppe,

eine C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{3-5} -Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{2-5} -Alkinyl- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl-, Aralkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Tri-fluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C_{2-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkoxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, C₃₋₆-Cycloalkylamino-, N-Alkyl-C₃₋₆-cycloalkylamino-, Arylamino-, N-Alkyl-arylamino-, Aralkylamino- oder N-Alkyl-aralkylamino-gruppe,

eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein können,

eine (Alkylenimino) carbonyl- oder (Alkylenimino) sulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkyl-sulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonyl-amino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-aral-kyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aral-akylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, N-Alkyl-trifluorme-

- 20 -

thylsulfonylamino-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkylarylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkyl-aminocarbonyl-, N-Hydroxy-aminocarbonyl-, N-Hydroxy-alkyl-aminocarbonyl-, N-Alkoxy-aminocarbonyl-, N-Alkoxy-alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Azido-, N-Cyano-amino- oder N-Cyano-alkyl-aminogruppe,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, N-Alkyl-arylaminosulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl- oder N-Alkyl-aralkylaminosulfonylgruppe,

eine Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O,O'-Dialkyl-phosphono-oder O,O'-Diaralkyl-phosphonogruppe,

eine durch R₄ substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, wobei

R4 eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Carb-oxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe oder

eine (Alkylenimino) carbonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellt,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dial-kylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluor-methylsulfonylamino-, N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino- oder Cyanogruppe und

R3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl- oder Alkoxygruppe oder

R₂ zusammen mit R₃, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Methylendioxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₃₋₆-Alkylengruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder

 R_a zusammen mit R_1 , sofern R_1 in o-Stellung zu dem durch R_a substituierten Stickstoffatom steht, auch eine $n-C_{2-3}-Alkylen$ gruppe darstellen, und

R_C ein Wasserstoff- oder Chloratom,

eine Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Mercapto-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe,

eine Hydroxy-, Aryloxy- oder Aralkoxygruppe,

eine C_{1-6} -Alkoxygruppe, die durch eine Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine C₂₋₆-Alkoxygruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder Alkoxycarbonylaminogruppe, durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkylenimino-

WO 96/07657

- 22 -

PCT/EP95/03482

gruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Carbonyl-, Imino-, Alkyl-imino-, Alkylcarbonyl-imino-, Alkoxycarbonyl-imino-, Alkylsulfonyl-imino-, Formyl-imino-, Dialkylaminocarbonyl-imino-, Aryl-imino- oder Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, substituiert ist,

eine durch zwei Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierte C₃₋₆-Alkoxygruppe,

eine durch eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituierte Alkoxygruppe, wobei der Cycloalkylteil jeweils durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann und wobei in den vorstehend erwähnten C₄₋₇-Cycloalkylteilen jeweils eine Methylengruppe durch
ein Sauerstoffatom, durch eine Imino-, N-Alkyl-imino-,
N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkoxycarbonyl-imino- oder
N-Aryl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl-, Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylamino-carbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy- C_{2-4} -alkylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder Alkoxycarbonylaminogruppe substituierte C_{4-7} -Cycloalkoxygruppe,

eine C5-7-Cycloalkoxygruppe, wobei in der vorstehend erwähnten Cyclopentyloxygruppe jeweils eine Methylengruppe in 3-Stellung, in den vorstehend erwähnten C6-7-Cycloalkoxygruppen jeweils eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Imino-, Alkyl-imino-, Alkylcar-bonyl-imino-, Alkoxycarbonyl-imino-, Alkylsulfonyl-imino-, Aryl-imino- oder Aralkyl-iminogruppe ersetzt ist,

eine C_{3-6} -Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{3-6} -Alkinyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Arylgruppe substituierte 4- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest R₅ substituiert sein kann, wobei

R5 eine Aryl-, Aralkyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, 4-Alkyl-piperazinocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, N-Alkyl-hydroxy-C₂₋₄alkylamino-, Di(hydroxy-C₂₋₄-alkyl)amino-, Formylamino-, Cyanamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Pyrrolidinocarbonylalkyl-, Piperidinocarbonylalkyl-, Morpholinocarbonylalkyl-, Piperazinocarbonylalkyl-, 4-Alkyl-piperazinocarbonylalkyl-, Cyanoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aryloxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Alkylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylcarbonylaminoalkyl-, Alkylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylsulfonylaminoalkyl-, Arylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkyl-arylcarbonylaminoalkyl-, Arylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkyl-arylsulfonylaminoalkyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Alkylsulfenylalkyl-, Alkylsulfinylalkyl-, Alkylsulfonylalkyl-, Arylsulfenylalkyl-, Arylsulfinylalkyl-, Arylsulfonylalkyl-, Carboxyalkoxy-, Alkoxycarbonylalkoxy-, Aminocarbonylalkoxy-, Alkylaminocarbonylalkoxy-, Dialkylaminocarbonylalkoxy-, Pyrrolidinocarbonylalkoxy-, Piperidinocarbonylalkoxy-, Morpholinocarbonylalkoxygruppe oder eine (R₈NR₇)-CO-NR₆-Gruppe, wobei

- 24 -

 R_6 , R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder R_6 und R_7 zusammen eine n- C_{2-3} -Alkylengruppe und R_8 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder eine Hydroxymethylgruppe substituierte Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-Alkylpiperazino- oder 4-Alkylcarbonylpiperazinogruppe, wobei im heterocyclischen Teil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils eine oder zwei der zu den Stickstoffatomen benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

oder R_C eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte 6- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest R₅ substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Oxido-N-alkylimino- oder R₉N-Gruppe ersetzt ist, wobei

R₉ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, Alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, Alkylamino-C₂₋₄-alkyl-, Dialkylamino-C₂₋₄-alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Formyl-, Alkycarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylcarbonyl-, Aralkylsulfonyl-, Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe darstellt,

oder R_C eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlen-

stoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidinyl- oder 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind.

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine -O-CH₂CH₂-O- oder -O-CH₂CH₂CH₂-O-Gruppe ersetzt sind,

eine 1-Piperidinyl- oder 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen zwei Wasserstoffatome in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine -O-CH₂CH₂-O- oder -O-CH₂CH₂-O-Gruppe ersetzt sind,

eine 2-Isoindolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl- oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl-Gruppe, wobei der Benzoteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Trifluormethyl-gruppe oder durch eine oder zwei Alkyl- oder Alkoxygruppen substituiert sein kann, oder

eine (R₁₀NR₁₁)-Gruppe darstellt, in der

 R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-8} -Alkylgruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann,

R₁₁ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₁₀-Alkylgruppe, die durch eine Aryl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Formylamino-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, durch eine Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder 4-Alkyl-piperazinocarbonylgruppe,

durch eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffoder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder RgN-Gruppe ersetzt sein kann, wobei Rg wie eingangs definiert ist,

durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder 4-Alkylpiperazinogruppe, wobei jeweils eine oder zwei der zu den Stickstoffatomen benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sind,

durch eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-alkoxy-carbonylaminogruppe, durch eine (RgNR7)-CO-NR6-Gruppe, wobei R6 bis R8 wie eingangs definiert sind, durch eine Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe oder durch eine C5-7-Cycloalkylgruppe, in der

eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Imino- oder Alkyliminogruppe ersetzt ist, substituiert sein kann,

eine durch ein Chloratom oder ein bis drei Fluoratome substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe,

eine durch eine 1,4,7,10-Tetraoxacyclododecyl-, 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecyl- oder eine 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine durch 2 bis 5 Hydroxygruppen substituierte C_{3-10} -Al-kylgruppe,

eine durch eine Hydroxy- und zusätzlich durch eine Arylgruppe substituierte C_{2-6} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy- und zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte C_{3-6} -Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei der Vinyl- oder Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{2-4} -Alkylgruppe, die durch eine C_{2-4} -Alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω -Position durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine Arylgruppe,

eine Cyclopropylgruppe, die durch 1 oder 2 Alkylgruppen, durch eine Aryl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkyl-aminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-,

- 28 -

Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-oder 4-Alkyl-piperazinocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C_{4-7} -Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R_5 substituiert sein kann, wobei R_5 wie eingangs definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C5-7-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch eine N,N-Dialkyl-N-oxido-aminogruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkenylgruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der $(R_{11}NR_{10})$ -Grupppe verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei in dem Cycloalkylteil jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Alkyl-N-oxido-imino- oder R₉N-Gruppe ersetzt ist, wobei R₉ wie eingangs definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in denen jeweils eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C_{4-7} -Cycloalkylmethylgruppe, die im Cycloalkylteil zusätzlich durch R_5 substituiert ist, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclopentyl- oder Cyclopentylalkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im Cyclopentylteil durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten

Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclohexyl-, Cyclohexylalkyl-, Cycloheptyl- oder Cycloheptyl- alkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im Cyclo- alkylteil durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatome befinden, die durch zwei Kohlenstoffatome getrennt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 5-Norbornen-2-yl- oder 5-Norbornen-2-yl-alkylgruppe,

eine 3-Chinuclidinyl-, 4-Chinuclidinyl-, 3-Chinuclidinyl-al-kyl-, 4-Chinuclidinyl-alkyl-, Azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl-, Azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl-alkyl- oder Adamantylgruppe, oder

 R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R_{11} eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe darstellen,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R_{12} monosubstituiert, durch R_{13} mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_{12} monosubstituiert und zusätzlich

durch R_{13} mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

R₁₂ eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, N-Alkyl-hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, Di(hydroxy-C₂₋₄-alkyl) amino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonyl-amino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylsulfonyl-amino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkyl-carbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkyl-sulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder eine RgN-Gruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkylen-iminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch jeweils eine Carbonylgruppe ersetzt sind,

eine (R_8NR_7) -CO-NR₆-Gruppe, wobei R_6 bis R_8 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

 R_{13} eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellen, wobei zwei Reste R_{13} sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine

1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten sowie, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- oder Cycloalkylenteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

 $R_{\rm b}$ eine durch die Reste $R_{\rm 1}$ bis $R_{\rm 3}$ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkoxygruppe,

eine in 2-Stellung durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenoxy-gruppe substituierte Ethoxygruppe,

eine C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{3-5} -Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{2-5} -Alkinyl- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine Phenyl-, Phenoxy-, Phenylalkyl-, Phenylalkoxy-, Alkoxyal-kyl-, Phenoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbo-

PCT/EP95/03482

- 32 -

nylalkyl-, Cyanoalkyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-, Alkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkyl-aminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder Cyanogruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxy-gruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcar-bonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe,

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Alkylgruppe, oder

 R_2 zusammen mit R_3 , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy- oder $n-C_{3-6}-Al-$ kylengruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chloroder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe darstellen, bedeuten, und

Rc ein Wasserstoff- oder Chloratom,

eine Alkyl-, Phenyl-, Mercapto-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyloder Alkylsulfonylgruppe,

eine Hydroxy-, Phenoxy- oder Phenyl- C_{1-2} -alkoxygruppe, eine Alkoxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkoxygruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, (2-Hydroxyethyl)amino-, Dialkylamino-, Morpholino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Acetyl-1-piperazinyl-, 4-Methylsulfonyl-1-piperazinyl-, 4-Methoxycarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Formyl-1-piperazinyl- oder 4-Dimethylamino-carbonyl-1-piperazinylgruppe substituiert ist,

eine C_{3-4} -Alkoxygruppe, die durch zwei Hydroxygruppen substituiert ist,

eine C_{1-2} -Alkoxygruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte C_{3-7} -Cycloalkylgruppen pe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten C_{4-6} -Cycloalkylgruppen jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Dialkylamino-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylamino-carbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder Alkoxycarbonylaminogruppe substituierte C_{4-6} -Cycloalkoxygruppe,

eine Cyclopentyloxygruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Alkyliminogruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexyloxygruppe, in der die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Alkylimino-, Alkylcarbonyl-imino-, Alkoxycarbonyl-imino- oder Alkylsulfonyl-iminogruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Allyloxy- oder Propargyloxygruppe,

- 34 -

eine 1-Azetidinylgruppe,

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, die durch 1 bis 2 Alkylgruppen, durch eine Phenyl-, Carboxy-, Hydroxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder 4-Alkyl-piperazinocarbonyl-Gruppe oder in 3-Stellung auch durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Alk-oxycarbonylamino-, Formylamino-, Cyanamino-, Alkylsulfonyl-amino-, Dialkylaminocarbonylamino-, N-Alkyl-dialkylaminocarbonylamino- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind,

eine 1-Piperidinylgruppe, die durch 1 bis 4 Alkylgruppen, durch eine Phenyl-, Hydroxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- Gruppe oder in 3-oder 4-Stellung auch durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, Formylamino-, Cyanamino-, Alkylsulfonylamino-, Dialkylamino-, N-Alkyl-dialkylaminocarbonylamino-oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine 1-Piperidinylgruppe, die durch 1 bis 2 Alkylgruppen oder eine Phenylgruppe und zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

eine 1-Piperidinylgruppe, in der in 3-Stellung oder in 4-Stellung zwei Wasserstoffatome durch eine -O-CH $_2$ CH $_2$ -O- oder -O-CH $_2$ CH $_2$ -O-Gruppe ersetzt sind,

eine 1-Piperidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidinylgruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, Alkyl-imino-, Hydroxy-C2-4-alkyl-imino-, Alkoxy-C2-4-alkyl-imino-, Aminocarbonylalkyl-imino-, Alkylaminocarbonylalkyl-imino-, Dialkylaminocarbonylalkyl-imino-, Alkylamino-C2-4-alkyl-imino-, Alkylamino-C2-4-alkyl-imino-, Dialkylamino-C2-4-alkyl-imino-, Hydroxy-C2-4-alkoxy-C2-4-alkyl-imino-, Phenyl-imino-, Phenylalkyl-imino-, Alkylcarbonyl-imino-, Alkylsulfonyl-imino-, Phenylcarbonyl-imino-, Phenylsul-fonyl-imino- oder N-Oxido-N-alkyl-imino-Gruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 1-Azacyclohept-1-yl-Gruppe, in der jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Phenyl-imino-, N-Phenylalkyl-imino-,

- 36 -

N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Phenylcar-bonyl-imino- oder N-Phenylsulfonyl-imino-Gruppe ersetzt sein kann oder zwei Wasserstoffatome in 3,6-Stellung durch eine -CH₂CH₂-Gruppe ersetzt sein können,

eine 2-Isoindolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl- oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl-Gruppe, die jeweils im Benzoteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein können, oder

eine (R₁₀NR₁₁)-Gruppe darstellen, in der

 R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann, und

R₁₁ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₈-Alkylgruppe, die durch eine Phenyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (2-Hydroxyethyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 1-Piperazinylcarbonyl-, 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonyl-, Amino-, Formylamino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 2-0xo-1-pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 2-Oxo-1-piperidinyl-, Morpholino-, 1-Piperazinyl-, 4-Alkyl-1-piperazinyl-, 4-Alkylcarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Alkylsulfonyl-1-piperazinyl-, 4-Alkoxycarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Cyano-1-piperazinyl-, 4-Formyl-1-piperazinyl-, 4-Aminocarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Alkylaminocarbonyl1-piperazinyl- oder 4-Dialkylaminocarbonyl-1-piperazinyl- oder eine (RgNR7)-CO-NR6-Gruppe substituiert sein kann, wobei

 R_6 und R_7 zusammen eine $n-C_{2-3}$ -Alkylenbrücke und R_8 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

eine durch eine 1,4,7,10-Tetraoxacyclododecyl-, 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecyl- oder eine 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine 2,2,2-Trifluorethylgruppe,

eine durch 2 bis 5 Hydroxygruppen substituierte C_{3-10} -Al-kylgruppe,

eine durch eine Hydroxy- und zusätzlich durch eine Aminogruppe substituierte C₃₋₅-Alkylgruppe,

eine durch eine Phenylgruppe und zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei der Vinyl- oder Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{2-4} -Alkylgruppe, die durch eine C_{2-4} -Alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω -Position durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine Phenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die durch eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkylalkylcarbonylamino-, (2-Hydroxyethyl)amino-, Di-(2-hydroxyethyl)amino-, N-Alkyl-(2-hydroxyethyl)amino-, Amino-, Alkyl-

- 38 -

amino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine (R_8NR_7) -CO- NR_6 -Gruppe substituiert ist, wobei R_6 bis R_8 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenylgruppe, die durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino-, Morpholino-, 1-Pipera-zinyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinyl-Gruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Teile am Kohlenstoffgerüst jeweils durch 1 oder 2 Alkylgruppen oder durch eine Hydroxyalkylgruppe substituiert sein können,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch 1 oder 2 Alkylgruppen, durch eine Phenyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder 4-Alkyl-piperazinocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte C5-7-Cycloalkylgruppe, die durch eine Hydroxymethyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 2-Hydroxy-thylamino-, Di-(2-hydroxyethyl)amino-, N-Alkyl-2-hydroxyethylamino-, N,N-Dialkyl-N-oxido-amino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsul-fonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonyl-amino-, Phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonyl-amino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkylphenylsulfonylamino- oder durch eine (RgNR7)-CO-NR6-Gruppe substituiert ist, wobei R6 bis R8 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino-, Morpholino-, 1-Piperazinyl-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-Alkylcarbonyl-1-piperazinyl-Gruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Teile am Kohlenstoffgerüst jeweils

durch 1 oder 2 Alkylgruppen oder durch eine Hydroxymethylgruppe substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkenylgruppe, wobei der Vinylteil nicht an das Stickstoffatom der $(R_{11}NR_{10})$ -Gruppe gebunden sein kann,

eine Tetrahydrofurfurylgruppe,

eine Cyclopentylgruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch ein Sauerstoffatom, eine Imino-, Alkylimino-, Alkylcarbo-nylimino-, Formylimino-, Aminocarbonylimino-, Alkylaminocarbonylimino-, Alkoxycarbonylimino-, Alkylsulfonylimino-, Dialkylaminocarbonylimino- oder Cyaniminogruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexylgruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch eine İmino-, Alkyl-imino-, Alkylcarbonyl-imino-, Alkoxy-carbonyl-imino- oder Alkylsulfonyl-imino-Gruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexylgruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, eine Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Phenyl-imino-, N-Phenyl-imino-, N-Phenyl-imino-, N-Alkyl-carbonyl-imino-, N-Phenylcarbonyl-imino-, N-Alkoxycarbonyl-imino-, N-Cyan-imino-, N-Aminocarbonyl-imino-, N-Alkylamino-carbonyl-imino-, N,N-Dialkylaminocarbonyl-imino-, N-Alkyl-N-oxido-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino- oder N-Phenylsulfonyl-imino-Gruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexylgruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Methylgruppen substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die durch eine Carboxy-alkoxy-, Alkoxycarbonylalkoxy-, Aminocarbonylalkoxy-, Alkyl-aminocarbonylalkoxy-, Dialkylaminocarbonylalkoxy-, Pyrrolidinocarbonylalkoxy-, Piperidinocarbonylalkoxy-, Morpholinocarbonylalkoxy-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Amino-

- 40 -

carbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Pyrrolidinocarbonylalkyl-, Piperidinocarbonylalkyloder Morpholinocarbonylalkylgruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylmethylgruppe, wobei der Cyclohexylteil durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Alkoxycarbonyl- oder Hydroxymethylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylgruppe, in denen jeweils im Cyclohexylteil zwei Wasserstoffatome durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatome befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome n befinden, die durch zwei Kohlenstoffatome getrennt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte 5-Norbornen-2-yl- oder 5-Norbornen-2-yl-methylgruppe,

eine 3-Chinuclidinyl-, 4-Chinuclidinyl- oder Adamantylgruppe bedeuten, oder

 R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R_{11} eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze,

wobei die vorstehend erwähnten Phenylreste jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Nitro-, Alkyl-, Alk-

oxy-, Trifluormethyl- oder Hydroxygruppe substituiert sein können und, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten sowie, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- oder Cycloalkylenteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

 $R_{\rm b}$ eine 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-6-naphthyl- oder 5-Indanylgruppe oder eine durch die Reste $R_{\rm 1}$ bis $R_{\rm 3}$ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{5-6} -Cycloalkoxy-, Cyano-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Ethinyl-oder Nitrogruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxy-gruppe,

 R_2 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Amino-, C_{1-2} -Alkylamino-, Di- C_{1-2} -alkylamino-, C_{1-2} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-2} -Alkylsulfonylamino-, Tri-fluormethylsulfonylamino- oder Trifluormethylgruppe,

- 42 -

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe und

 R_C ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, 4-Methoxyphenyl-, Methylsulfenyl-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonyl-gruppe,

eine Hydroxygruppe,

eine C_{1-4} -Alkoxygruppe,

eine Ethoxygruppe, die in 2-Stellung durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Morpholino- oder (2-Hydroxyethyl)aminogruppe substituiert ist,

eine 2-Propyloxygruppe, die in 1-Stellung durch eine Methoxyoder Dimethylaminogruppe substituiert ist,

eine Methoxygruppe, die durch eine 2-Tetrahydrofuryl-, 2-Tetrahydropyranyl- oder 3-Methyl-3-oxetanylgruppe substituiert ist,

eine Cyclobutyloxygruppe,

eine gegebenenfalls in 3-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituierte Cyclopentyloxygruppe,

eine Cyclopentyloxygruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Methyl-iminogruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexyloxygruppe, die in 2-,3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe oder in 4-Stellung auch durch eine Di-(C₁₋₂-alkyl)amino-, Methoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Di-methylaminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Aminocarbonyl-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, Methoxycarbonylamino-oder tert.Butyloxycarbonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Cyclohexyloxygruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch eine Methyl-iminogruppe oder die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Methylimino-, Acetyl-imino-, tert.Butyloxycarbonyl-imino-, Methoxycarbonyl-imino- oder Methylsulfonyl-iminogruppe ersetzt ist,

eine Allyloxygruppe,

eine 1-Azetidinylgruppe,

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen, durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- (C_{1-2}) -alkylaminocarbonylgruppe oder in 3-Stellung durch eine Amino-, C_{1-2} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-2}$ -alkyl)amino-, C_{1-2} -Alkoxycarbonylamino-, C_{1-2} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-2} -Alkylsulfonylamino-, Cyanamino-, Formylamino- oder Dimethylaminocarbonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, in der in 3-Stellung zwei Wasserstoffatome durch eine $n-C_{4-5}$ -Alkylenbrücke ersetzt sind,

eine 1-Piperidinylgruppe, die durch 1 bis 4 Methylgruppen, durch eine Phenyl-, Hydroxy- C_{1-2} -alkyl-, Carboxy-, C_{1-2} -Alk-oxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-, Di- (C_{1-2}) -alkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl- oder Morpholinocarbonylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C_{1-2} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-2} -Alkylamino-, Di- (C_{1-2}) -Alkylamino-, C_{1-2} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-2} -Alkoxycarbonylamino-, Formylamino-, Cyanamino-, Di- $(C_{1-2}$ -alkyl) aminocarbonylamino-, C_{1-2} -Alkylsulfonylamino- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine 1-Piperidinylgruppe, in der in 3-Stellung oder in 4-Stellung zwei Wasserstoffatome durch eine $n-C_{4-5}$ -Alkylenbrücke oder durch eine $-0-CH_2CH_2-0-Brücke$ ersetzt sind,

WO 96/07657

- 44 -

PCT/EP95/03482

eine 1-Piperidinylgruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen oder eine Phenylgruppe und zusätzlich in 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

eine 1-Piperidinylgruppe, in der in 2,5-Stellung zwei Wasserstoffatome durch eine -CH₂- oder -CH₂CH₂-Brücke ersetzt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Methylgruppen substituierte 1-Piperidinylgruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, C₁₋₂-Alkyl-imino-, (2-Hydroxy-ethyl)-imino-, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl-imino-, (2-Aminoethyl)-imino-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylmethyl-imino-, N-Oxido-N-C₁₋₂-alkylimino-, Phenyl-imino-, Benzyl-imino-, Acetyl-imino- oder Methansulfonyl-iminogruppe ersetzt ist,

eine 1-Azacyclohept-1-yl-Gruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 3,6-Stellung durch eine -CH₂CH₂-Gruppe ersetzt sein können,

eine 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl- oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl-Gruppe oder

eine (R₁₀NR₁₁)-Gruppe darstellen, in der

 R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder eine 2-Hydroxyethylgruppe und

R₁₁ ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-methyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte C_{3-6} -Cycloalkyl-, Allyl- oder Propargylgruppe,

eine Phenylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Methylgruppe oder in 4-Stellung durch eine $N-C_{1-2}-Alkyl-C_{1-2}-alkylcarbonyl-$

amino-, N-C₁₋₂-Alkyl-(2-hydroxyethyl)amino-, Di-(2-hydroxyethyl)amino-, 1-Pyrrolidinyl-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, 2-Hydroxymethyl-1-pyrrolidinyl-, 2-Oxo-1-imidazolidinyl-, 3-Methyl-2-oxo-1-imidazolidinyl- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Carboxy-, C_{1-2} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-, Di- C_{1-2} -alkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Morpholinocarbonylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Ethylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₂-Alk-oxy-, Amino-, C₁₋₂-Alkylamino-, Di-C₁₋₂-alkylamino-, Ace-tylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, Morpholino-, 1-Piperazinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Acetyl-1-piperazinyl-, 4-Aminocarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Methylaminocarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Methylaminocarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Methylaminocarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Methylaminocarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Methylaminocarbonyl-1-piperazinyl-oder 4-Cyano-1-piperazinyl-gruppe substituiert ist,

eine 2-Hydroxyethylgruppe, die im Ethylteil durch eine Phenyl-, 3-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 4-Nitrophenyl- oder Benzyl-gruppe substituiert ist, wobei der Ethylteil der vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich durch eine Methyl-, Hydroxymethyl-oder Methoxymethylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine 1,4,7,10-Tetraoxacyclododecyl-, 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecyl- oder eine 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine 2,2,2-Trifluorethylgruppe,

eine in 3-Stellung durch eine Hydroxy-, Cyano-, Carboxy-,
Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-,
Formylamino, Methoxycarbonylamino-, Morpholino- oder 2-Oxo1-pyrrolidinylgruppe substituierte Propylgruppe,

- 46 -

eine in 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituierte Butylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich in 3-Stellung durch eine Methylgruppe substituierte 3-Butylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich in 3-Stellung durch eine Methylgruppe substituierte 2-Butylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich in 4-Stellung durch eine Methylgruppe substituierte 4-Pentylgruppe,

eine 2,3-Dihydroxypropyl-, 3-Amino-2-hydroxy-propyl-, Tris-(3-hydroxypropyl)methyl-, 1,3-Dihydroxy-2-propyl-, 1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-propyl- oder Tris-(hydroxymethyl)methylgruppe,

eine 2-Propylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Hydroxymethyl-, C_{1-2} -Alkoxymethyl-, Carboxy-, C_{1-2} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N- C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di- C_{1-2} -alkylaminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-oder (2-Hydroxyethyl)aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine 4-Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofurfuryl-, 1-Desoxy-1-D-sorbityl- oder 2-(2-Hydroxyethyloxy)ethylgruppe,

eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxygruppe oder in 1-Stellung durch eine Hydroxymethylgruppe substituierte Cyclopentylgruppe,

eine in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxymethyl-, Hydroxy-, C_{1-2} -Alkoxy-, $(C_{1-4}$ -Alkoxy) carbonylamino-, Amino-, C_{1-2} -Alkylamino-, Di- C_{1-2} -alkylamino-, Carboxy-, C_{1-2} -Alk-oxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-, Di- C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-, N-Oxido-di- C_{1-2} -alkylamino-, Pyrrolidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, C_{1-2} -Alkylcarbonyl-

amino- oder C_{1-2} -Alkylsulfonylaminogruppe substituierte Cyclohexylgruppe, die zusätzlich durch eine Methylgruppe substituiert sein kann,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine 1-Pyrrolidinyl-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, 2-Hydroxymethyl-1-pyrrolidinyl-, N-C1-2-Alkyl-(2-hydroxyethyl)amino-, Di-(2-hydroxyethyl)amino-, N-C1-2-Alkyl-C1-2-alkylcarbonylamino-, Morpholino-, 2-Oxo-1-imidazolidinyl-, 3-Methyl-2-oxo-1-imidazolidinyl-, Carboxy-C1-2-alkyl-, Carboxy-C1-2-alkoxy-, C1-2-Alkoxycarbonyl-C1-2-alkyl-, C1-2-Alkoxycarbonyl-C1-2-alkoxy-, Aminocarbonyl-C1-2-alkyl-, Aminocarbonyl-C1-2-alkoxy-, C1-2-Alkylamino-carbonyl-C1-2-alkyl-, C1-2-Alkylaminocarbonyl-C1-2-alkyl-, Di-C1-2-alkylamino-carbonyl-C1-2-alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl-C1-2-alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl-C1-2-alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl-C1-2-alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl-C1-2-alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl-C1-2-alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl-C1-2-alkyl-, Piperidinocarbonyl-C1-2-alkyl-, Morpholinocarbonyl-C1-2-alkoxy-, Piperidinocarbonyl-C1-2-alkyl-oder Piperidinocarbonyl-C1-2-alkoxy-, Piperidinocarbonyl-C1-2-alkyl-oder Piperidinocarbonyl-C1-2-alkoxy-, Piperidinocarbonyl-C1-2-alkyl-oder Piperidinocarbonyl-C1-2-alkoxy-, Piperidinocarbonyl-C1-2-alkyl-

eine Cyclohexylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 4-Stellung durch eine Oxo-Gruppe oder eine $n-C_{4-5}$ -Alkylenbrücke ersetzt sind,

eine Cyclohexylgruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch eine Imino-, C_{1-2} -Alkyl-imino-, Phenyl- C_{1-2} -alkyl-imino-, N-Methyl-N-oxido-imino-, Formyl-imino-, C_{1-2} -Alkylcarbonyl-imino-, C_{1-2} -Alkylsulfonyl-imino-, C_{1-2} -Alkoxycarbonyl-imino-, Cyan-imino-, Aminocarbonyl-imino-, C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-imino- oder N,N-Di- C_{1-2} -alkylaminocarbonyliminogruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexylgruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch eine Imino-, C_{1-2} -Alkyl-imino-, C_{1-2} -Alkylcarbonyl-imino-, C_{1-2} -Alkylsulfonyl-imino- oder C_{1-2} -Alkoxycarbonyl-iminogruppe ersetzt ist,

WO 96/07657

- 48 -

eine Cyclopentylgruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder eine Imino-, C1-2-Alkyl-imino-, Formyl-imino-, C_{1-2} -Alkylcarbonyl-imino-, C_{1-2} -Alkylsulfonylimino-, C₁₋₂-Alkoxycarbonyl-imino-, Cyan-imino- oder N,N-Di-C₁₋₂-alkylaminocarbonyliminogruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexylmethylgruppe, wobei der Cyclohexylteil in 4-Stellung durch eine Carboxy-, C₁₋₂-Alkoxycarbonyl-, N, N-Di-C₁₋₂-Alkylaminocarbonyl- oder Morpholinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Norbornan-2-yl-, Norbornan-2-yl-methyl-, 5-Norbornen-2-ylmethyl-, Bornyl-, 3-Chinuclidinyl- oder Adamantylgruppe oder

 R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und R_{11} eine Hydroxy- oder Methoxygruppe bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

Rh eine 2-Naphthyl- oder 5-Indanylgruppe oder eine durch die Reste R₁ bis R₃ substituierte Phenylgruppe, wobei

R1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Trifluormethyl-, Ethinyl-, Methoxy-, Cyclopropyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Ethoxycarbonyl- oder Nitrogruppe,

R2 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Amino-, Methyl- oder Trifluormethylgruppe und

R₃ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom darstellen, und

R_C ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Butyloxy-, Cyclopentyloxy-, 2-[(2-Hydroxyethyl)amino]-ethoxy-, Methylsulfenyl-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe,

eine 1-Azetidinyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe,

eine durch eine Hydroxymethylgruppe substituierte 1-Piperidinylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1-Piperidinylgruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, Methyl-imino-, N-Oxido-N-methyl-imino-, 2-Propylaminocarbonyl-methyl-imino-, Phenyl-imino-, Benzyl-imino-, Acetyl-imino- oder Methylsulfonyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine in 3-Stellung durch eine Hydroxy- oder Diethylaminocarbonylgruppe oder in 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Amino-, Acetylamino-, Methoxycarbonylamino-, Formylamino-, Cyanamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, Methylsulfonylaminooder Phenylgruppe substituierte 1-Piperidinylgruppe,

eine 4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidinylgruppe,

eine 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl- oder 2,3,4,5-Tetra-hydro-1H-3-benzazepin-3-yl-Gruppe,

eine 1-Piperidinylgruppe, in der in 4-Stellung zwei Wasserstoffatome durch eine -OCH₂CH₂-O-Brūcke ersetzt sind,

eine 1-Azacyclohept-1-yl-Gruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 3- und 6-Stellung durch eine -CH₂-CH₂-Gruppe ersetzt sind, oder

eine $(R_{10}NR_{11})$ -Gruppe darstellen, in der

- 50 -

 R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder eine 2-Hydroxyethylgruppe und

R₁₁ ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Morpholinooder 2-(Hydroxymethyl)-1-pyrrolidinylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyclopropylmethyl-, Allyl-, Propargyl-, 2-Hydroxyethyl-, 1-Hydroxy-2-propyl-, 3-Hydroxypropyl-, 4-Hydroxybutyl-, 2-Methoxyethyl-, 1-Adamantyl-, Norbornan-2-yl-, Aminocarbonylmethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-, 3-Chinuclidinyl-, 2,2,2-Trifluor-ethyl-, 4-Piperidinyl-, 1-Methyl-4-piperidinyl-, 1-Methyl-1-oxido-4-piperidinyl-, 1-Ethoxycarbonyl-4-piperidinyl-, 1-Benzyl-4-piperidinyl-, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl-, 4-Tetrahydro-pyranyl-, 1-Hydroxy-2-methyl-2-propyl-, 1-Methoxy-2-methyl-2-propyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)-2-propyl-, 2,3-Dihydroxy-1-propyl-, 2-(Morpholino)ethyl-, 1-Desoxy-1-D-sorbityl-, 3-(2-Oxo-1-pyrrolidinyl)-propyl-, Tris-(hydroxymethyl)methyl-, 1,3-Dihydroxy-2-propyl- oder Bornylgruppe,

eine 2-Hydroxyethylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Phenylgruppe und in 1-Stellung zusätzlich durch eine Methyl- oder Hydroxymethylgruppe substituiert ist,

eine Methylcyclohexyl-, 4-Carboxy-cyclohexyl-, 4-Methoxycar-bonyl-cyclohexyl-, 4-Dimethylaminocarbonyl-cyclohexyl-, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-cyclohexyl-, 4-(Morpholinocarbonyl)-cyclohexyl-, 4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl-, 4-(2-Carboxy-ethyl)cyclohexyl-, 4-(tert.Butyloxycarbonylamino)-cyclohexyl-, 4-Methoxycyclohexyl-, 4-Aminocyclohexyl-, 4-(Dimethylamino)cyclohexyl-, 4-(N,N-Dimethyl-N-oxido-amino)cyclo-

hexyl-, 4-(Acetylamino)-cyclohexyl-, 4-(Methylsulfonylamino)-cyclohexyl-, 2-Hydroxycyclohexyl-, 4-Hydroxycyclohexyl-, 4-(Hydroxymethyl)-cyclohexyl-, 4-Hydroxy-4-methyl-cyclohexyl-oder 4-Oxocyclohexylgruppe,

eine durch eine 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecyl- oder eine 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecylgruppe substituierte Methylgruppe, oder

 ${\bf R_{10}}$ eine Methylgruppe und ${\bf R_{11}}$ eine Methoxygruppe darstellen, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I seien folgende erwähnt:

- (1) 4-[(3,4-Dichlorphenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclo-hexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)-amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (4) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin,
- (5) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-amino-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (6) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-aminocyclohexyl)-amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (7) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

- (8) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-methoxycarbonylamino-1-pi-peridinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (9) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholinocarbonyl)-cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (10) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[trans-4-(pyrrolidinocarbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (12) 4-[(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hy-droxycyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(morpholino)-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (14) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-morpholino-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-propyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-amino-1-piperidin-yl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

- (20) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (21) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-formylamino-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (22) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-ethoxycarbonyl-4-piperidinyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (23) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(3-chinuclidinyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-amino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholino-carbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(pyrrolidinocarbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (28) 4-[(4-Fluorphenyl)amino)-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin,
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und
- (30) 4-[(3,4-Dichlorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

sowie deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen: a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

R_C wie eingangs definiert ist und

 Z_1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chloroder Bromatom oder eine Methylsulfonyl- oder eine Hydroxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

$$H-(R_aNR_b)$$
 , (III)

in der

Ra und Rb wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, oder einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin oder Pyridin, wobei letztere gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie eines Kupfersalzes, eines entsprechenden Amin-hydrohalogenids oder Alkalihalogenids bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 150°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel III durchgeführt werden.

Handelt es sich bei Z_1 um eine Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in Gegenwart von Hexamethyldisilazan, vorzugsweise ohne weitere Lösungsmittel und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einer organischen

Säure wie z.B. Toluolsulfonsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 180°C, durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_C einen der für R_C eingangs erwähnten über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom, über eine Mercapto- oder Sulfenylgruppe mit dem Pyrimido[5,4-d]pyrimidin verknüpften Reste darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

R_a und R_b wie eingangs definiert sind und Z₂ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, Phenoxy-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

 X_1 einen der für R_C eingangs erwähnten über ein Sauerstoffoder Stickstoffatom, über eine Mercapto- oder Sulfenylgruppe
mit dem Pyrimido[5,4-d]pyrimidin verknüpften Reste darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base, z.B. Na-

- 56 -

triumcarbonat oder Kaliumhydroxid, oder einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin oder Pyridin, wobei letztere gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie eines Kupfersalzes, eines entsprechenden Amin-hydrohalogenids oder Alkalihalogenids bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel V durchgeführt werden.

Mit einem Alkohol der allgemeinen Formel V wird die Umsetzung vorzugsweise in einem entsprechenden Alkohol und gegebenenfalls in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base wie mit dem entsprechenden Alkalimetallalkoholat bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C durchgeführt.

Mit einer Mercaptoverbindung der allgemeinen Formel V wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel mit dem entsprechenden Alkalimetallthiolat oder dem entsprechenden Thiol und einer organischen oder anorganischen Base bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C durchgeführt.

Mit Wasser wird die Umsetzung vorzugsweise in Wasser oder in einem Gemisch aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Alkalihydroxids oder einer Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C durchgeführt.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_{C} einen der für R_{C} eingangs erwähnten über eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit dem Pyrimido[5,4-d]pyrimidin verknüpften Reste darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

 R_a und R_b wie eingangs definiert sind und X_2 einen der für R_c eingangs erwähnten über ein Schwefelatom mit dem Pyrimido[5,4-d]pyrimidin verknüpften Reste darstellt.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Eisessig, Eisessig/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsaure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

- 58 -

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Sulfenylverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/-Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

Zur Herstellung von Gemischen aus einer Sulfinyl- und Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfenylverbindung vorzugsweise in Methylenchlorid durch Behandlung mit einer entsprechenden Menge von m-Chlorperbenzoesäure bei Temperaturen zwischen 20°C und der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_C ein Wasserstoffatom darstellt:

Enthalogenierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

Ra und Rb wie eingangs definiert sind,

 Z_3 und Z_4 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Halogenatom wie ein Chlor- oder Bromatom darstellen.

Die Enthalogenierung wird mit Jodwasserstoffsäure und Diphosphortetrajodid, wobei die Jodwasserstoffsäure gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, vorzugsweise bei 50°C, und durch anschließendes Erhitzen mit einem Hydrierungskatalysator wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan, Essigester oder Ethylglycoldiethylether auf 70 bis 125°C, vorzugsweise auf die Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Älkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxyoder Estergruppe enthält, so kann diese mittels Amidierung in
ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt
werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine primäre oder sekundäre Hydroxygruppe enthält, so kann diese mittels

- 60 -

Oxidation in eine entsprechende Carbonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N, N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N, N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Amidierung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid,

Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-To-luolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Di-cyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hy-droxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Oxidation wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Wasser, Dimethylformamid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Oxidationsmittel wie Chromschwefelsäure, Chromtrioxid und Pyridin, Pyridiniumdichromat, Pyridiniumchlorochromat, Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid/Triethylamin, Tetra-n-propylperruthenat/N-Methylmorpholin-N-oxid oder Rutheniumtrichlorid/Natriummetaperiodat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -80°C und Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-,
Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, Amino-, Alkylamino- oder
Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen
geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten
werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Bu-tyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropy-ranylgruppe,

als Schutzreste für eine Phosphonogruppe eine Alkylgruppe wie die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe, die Phenyl-oder Benzylgruppe,

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe und

als Schutzreste für das Stickstoffatom einer 1-Aza-bicycloalkylgruppe wie der Chinuclidinylgruppe die Benzylgruppe oder Boran in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch,
z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol,
Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls
unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen
zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis
7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung
eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in
Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

- 64 -

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Spaltung des Komplexes einer 1-Aza-bicycloalkylgruppe wie der Chinuclidinylgruppe mit Boran erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure und gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Methanol, Ethanol, Essigsäure oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Bei dieser Umsetzung kann eine gegebenenfalls vorhandene Estergruppe gleichzeitig in die entsprechende Carboxygruppe übergeführt werden.

Die Spaltung nur eines Alkylrestes von einer 0,0'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumiodid in
einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethyl-methylketon, Acetonitril
oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150°C,
vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100°C.

Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalischchemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter

- 66 -

Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthyloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxy-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, Sulfo- oder 5-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XVII).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine spezifische Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Si-

gnaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Hier wurde eine Interleukin-3- (IL-3) abhängige Zellinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERC genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERC Zellen diente die Zelllinie FDC-P1, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J.
Exp. Med. 152. 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ
können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in
Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 5767 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-3691
(1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich,
A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante
Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7,
2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXSN (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe
Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

- 68 -

Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO2 kultiviert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden 1,5 x 10^4 Zellen pro Vertiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium $(200\mu l)$ kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zellinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al.in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96^{TM} AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC50), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

| | Homes des 200 | |
|----------------|-----------------------|------------------------|
| Vombindung | Hemmung der EGF-ab- | Hemmung der IL-3-ab- |
| Verbindung | hängigen Prolife- | hängigen Proliferation |
| (Beispiel Nr.) | ration | IC ₅₀ [μM] |
| | IC ₅₀ [μM] | |
| 1(3) | 2,5 | >10 |
| 1(5) | 1,0 | >10 |
| 1(6) | 0,005 | >10 |
| 1(10) | 0,5 | >10 |
| 1(13) | 0,3 | >10 |
| 1(17) | 0,04 | > 3 |
| 1(19) | 0,05 | >10 |
| 1(23) | 0,025 | > 3 |
| 1(58) | 0,02 | > 3 |
| 1(62) | 0,040 | > 1 |
| 1(72) . | 0,003 | > 3 |
| 1(108) | 0,050 | >10 |
| 1(109) | 0,015 | 10 |
| 1(110) | 0,002 | >10 |
| . 3(5) | 0,05 | > 3 |
| 3 (18) | 0,05 | > 3 |
| 3(19) | 0,015 | > 3 |
| 3 (45) | 0,020 | > 1 |
| 4(1) | 2 | >10 |
| 1(129) | 0.008 | >20 |
| 1(183) | 0.005 | >20 |
| 1(204) | 0.0008 | >10 |
| 1(134) | 0.013 | >10 |
| 1(207) | 0.002 | >10 |
| 1(201) | 0.032 | >10 |
| 1(61) | 0.032 | 9 |
| 1(140) | 0.005 | >10 |
| 1(170) | 0.015 | >10 |
| 1(197) | 0.9 | 10 |
| 1(193) | 0.004 | 10 |
| | | 10 |

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren auch die EGFstimulierte Proliferation der menschlichen Tumorzellinie KB, die von einem oralen epidermoiden Karzinom stammt und den EGF-Rezeptor überexprimiert (z.B. Aboud-Pirak, E. et al, J. Natl. Cancer. Inst. <u>80</u>, 1605-11 (1988)). KB-Zellen (bezogen von ATCC) wurden in DMEM (BioWhittaker) in Anwesenheit von 10% FCS (Boehringer Mannheim), $50\mu\text{M}$ beta-Mercaptoethanol und Standardantibiotika passagiert. Als Indikator für die EGF/TGF-alpha-stimulierte Zellproliferation wurde die EGF-induzierte DNA-Synthese durch Messung des Einbaus radioaktiv markierten Thymidins bestimmt. Dazu wurden die Zellen zweimal gewaschen und 1500 Zellen pro Vertiefung einer 96-Loch-Platte in 200 μ l IMDM (Bio-Whittaker) ohne Serum in Anwesenheit von $50\mu M$ beta-Mercaptoethanol, Standardantibiotika, TGF-alpha [10ng/ml] oder EGF [20ng/ml] und von verschiedenen Konzentrationen der erfindungsgemäßen Substanzen ausplattiert (Triplikate, maximale DMSO-Konzentration 1%, siehe Proliferations-Test mit F/L-HERc-Zellen). Nach 60 Stunden wurde für etwa 16 - 18h [3 H]-Thymidin ($^{0.1}\mu$ Ci in $10\mu l$) zugegeben. Die anschließende Messung des Thymidin-Einbaus ergab für die Verbindungen 2, 6, 17, 18, 19, 72, 83, 93, 95, 96 und 104 des Beispiels 1 IC50-Werte von 0.1 - 1 $\mu \mathrm{M}$ für die Hemmung der EGF/TGF-alpha-stimulierten KB-Zell-Proliferation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc. .

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumortherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanze wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

- 72 -

Beispiel I

4-[(3-Methylphenyl)amino]-2,8-dichlor-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Zu 1,0 g 2,4,8-Trichlor-pyrimido[5,4-d]pyrimidin in 20 ml Methylenchlorid werden bei 0 bis -10°C 0,45 g 3-Methylanilin und 0,42 g Triethylamin zugegeben und 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Aluminiumoxid-Säule mit Petrolether/Essigester (10:2) gereinigt.

Ausbeute: 0,51 g (39 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 180-181°C

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Trifluormethylphenyl)amino]-2,8-dichlor-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Rf-Wert: 0,56 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 2:1)

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-2,8-dichlor-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 205-208°C

Rf-Wert: 0,50 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 2:1)

(3) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-2,8-dichlor-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Rf-Wert: 0,67 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 2:1)

(4) 4-(Phenylamino]-2,8-dichlor-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Rf-Wert: 0,50 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 2:1)

- 73 -

Beispiel II

4-Hydroxy-6-methylsulfinyl-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und 4-Hydroxy-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

2,0 g 4-Hydroxy-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und 8 g 3-Chlorperoxybenzoesäure (Gehalt: 50 %) werden in 50 ml Methylenchlorid 3 Stunden kräftig gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Essigester gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2,2 g,

Rf-Wert: 0,27 und 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester/ Methanol = 10:4:3)

Beispiel III

4-Hydroxy-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

2,2 g eines Gemisches aus 4-Hydroxy-6-methylsulfinyl-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und 4-Hydroxy-6-methylsulfonyl-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin werden in 10 ml Cyclopropylamin 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird eingeengt, der Rückstand wird mit Wasser gerührt und der Feststoff abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1,7 g,

Schmelzpunkt: >240°C

Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester/Methanol = 10:4:3)

Beispiel IV

4-Chlor-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

^{1,7} g 4-Hydroxy-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin werden mit 50 ml Thionylchlorid unter Zusatz von 4 Tropfen Dimethylformamid 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, mit Methylenchlorid versetzt und nochmals eingeengt. Der Rückstand wird dann zwischen Methylenchlorid und einer wäßrigen Kaliumcarbonatlösung verteilt. Die

wäßrige Phase wird noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet und eingeengt.Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. Schmelzpunkt: 135°C (Zers.)

Rf-Wert: 0,53 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Analog Beispiel IV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-Chlor-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 90-92°C
Rf-Wert: 0,63 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

Beispiel V

5-Amino-2-methylthio-pyrimidin-4-carbonsäure

131,4 g 5-Brom-2-methylthio-pyrimidin-4-carbonsäure, 860 ml konz. wäßriges Ammoniak und 2,42 g Kupfer(II) sulfat, gelöst in 34 ml Wasser, werden in einem Bombenrohr 4 Stunden bei 95°C geschüttelt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird in 600 ml heißem Wasser gelöst und die Lösung über Aktivkohle filtriert. Das Filtrat wird im Eisbad abgekühlt und mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH von 3 gebracht. Der Niederschlag wird abgesaugt und durch Lösen in verdünnter Natronlauge und Ausfällen mit Salzsäure gereinigt. Ausbeute: 54,6 g (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 187°C

Rf-Wert: 0,35 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 2:1)

Beispiel VI

4-Hydroxy-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Methode A:

25 g 5-Amino-2-methylthio-pyrimidin-4-carbonsäure und 150 ml Formamid werden in einem Ölbad gerührt, wobei innerhalb einer halben Stunde die Ölbadtemperatur auf 180°C gesteigert wird. Es - 75 -

wird noch 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch heiß auf 750 ml eines Eis/Wasser-Gemisches gegeben. Nach 2 Stunden wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Methode B:

Eine Mischung von 69 g 5-Amino-2-methylthio-pyrimidin-4-carbon-säure, 155 g Formamidinacetat und 300 ml Ethoxyethanol wird 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf 10°C abgekühlt, mit 250 ml Wasser versetzt und eine Stunde bei 10°C stehen gelassen. Dann wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 59 g (82 % d. Theorie).

Schmelzpunkt: >240°C

Rf-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester/Metha-

nol = 10:4:3)

Beispiel VII

4-Dibenzylamino-cyclohexanon .

Ausbeute: 2,91 g (99 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 63-64°C

Beispiel VIII

^{1,0} ml Oxalylchlorid werden in 40 ml Methylenchlorid gelöst und auf -60°C abgekühlt. Man tropft 1,7 ml Dimethylsulfoxid in 20 ml Methylenchlorid zu, rührt noch zwei Minuten und tropft dann langsam 2,95 g 4-N,N-Dibenzylamino-cyclohexanol in 20 ml Methylenchlorid hinzu. Nach 15 Minuten werden 7,0 ml Triethylamin zugetropft. Nach weiteren 5 Minuten wird auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird einmal mit je 100 ml Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester (10:3, dann 10:5, dann 10:10) gereinigt.

4-Dibenzylamino-1-methyl-cyclohexanol

In eine Lösung von 10,7 g 4-Dibenzylamino-cyclohexanon in 200 ml Ether wird eine Lösung von 15,1 ml 3,0 molarem Methylmagnesiumbromid in 200 ml Ether getropft. Die Mischung wird dann 45 Minuten zum Sieden erhitzt, auf 0°C abgekühlt und vorsichtig mit 300 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Etherphase wird abgetrennt, mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt über eine Aluminiumoxid-Säule mit Petrolether/Essigester (10:1, dann 10:3) gereinigt; dabei werden die Diastereomeren getrennt.

cis-Diastereomer:

Ausbeute: 3,73 g (33 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 91-95°C

Rf-Wert: 0,52 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 10:3)

trans-Diastereomer:

Ausbeute: 2,33 g (21 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 111-115°C

Rf-Wert: 0,29 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 10:3)

Beispiel IX

cis-4-Amino-1-methylcyclohexanol

Eine Lösung von 4,2 g cis-4-Dibenzylamino-methyl-cyclohexanol in 30 ml Methanol wird mit 1,5 g Palladium auf Kohle (10 %) versetzt und bei Raumtemperatur und 3,5 bar hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer erhält man 2,75 g eines öligen Rückstands, der ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

Rf-Wert: 0,06 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 10:4)

Analog Beispiel IX wird folgende Verbindung erhalten:

- 77 -

(1) trans-4-Amino-1-methylcyclohexanol

Schmelzpunkt: 225-230°C

Rf-Wert: 0,13 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 10:4)

Beispiel X

trans-4-(Hydroxymethyl)-cyclohexylamin

Zu 0,9 g Lithiumaluminiumhydrid in 70 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur unter Rühren portionsweise eine Lösung von 1,4 g trans-4-Amino-cyclohexancarbonsäure-methylester in 30 ml Tetrahydrofuran getropft. Danach wird noch eine Stunde zum Sieden erhitzt. Man kühlt auf 0°C und tropft vorsichtig solange 10%ige Kalilauge hinzu, bis sich ein weißer Niederschlag gebildet hat. Man dekantiert und wäscht den Niederschlag viermal durch Zugabe von je 50 ml Tetrahydrofuran und Abdekantieren. Die organischen Phasen werden vereinigt, das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an Aluminiumoxid mit einem Essigester/Methanol/konz.Ammoniak-Gemisch (500:180:1) säulenchromatographisch gereinigt.

Schmelzpunkt: 135-139°C

Ausbeute: 0.99 g (84% der Theorie),

Rf-Wert: 0,48 (Aluminiumoxid; Essigester/Methanol/konz.Ammoniak = 500:180:1)

Beispiel XI

4-Tetrahydropyranon-oxim

Zu einer Mischung von 5.2 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 4.8 g Natriumacetat in 50 ml Wasser wird bei 60°C unter Rühren 5.0 g 4-Tetrahydropyranon getropft. Nach einer weiteren Stunde bei 60°C wird abkühlen gelassen und die Lösung dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Dann werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, das Solvens im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Schmelzpunkt: 50-52°C

- 78 -

Ausbeute: 4,2 g (74% der Theorie),

Rf-Wert: 0,30 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Beispiel XII

4-Amino-tetrahydropyran

4.2 g 4-Tetrahydropyranon-oxim werden in 100 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Palladium auf Kohle (10%) in einer Parr-Apparatur 2.5 Stunden bei 90°C und 5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach dem Abkühlen wird das Solvens im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Ausbeute: 0.7 g (19%der Theorie) eines farblosen Öls,

Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester/Methanol = 10:4:2)

Beispiel XIII

4-Brom-cyclopropylbenzol

Zu einer Mischung von 11.8 g Cyclopropylbenzol, 11 g Kaliumacetat und 100 ml Eisessig werden bei 5°C 16 g Brom langsam zugetropft. Nach 5 Stunden bei 5°C und 2 Stunden bei 10°C wird die Mischung auf Eiswasser gegossen und dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit Natriumthiosulfat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit Petrolether über Aluminiumoxid filtriert. Die Destillation des Rückstandes ergibt 6,2 g eines farblosen Öls (Kp12 = 108 - 112°C).

Rf-Wert: 0,65 (Aluminiumoxid; Petrolether)

- 79 -

Beispiel XIV

4-Brom-2-nitro-cyclopropylbenzol

Zu einer Mischung von 12 g 4-Brom-cyclopropylbenzol und 20 ml konzentrierter Schwefelsäure wird bei 0°C eine Mischung von 4.3 ml 65%iger Salpetersäure und 5 ml konzentrierter Schwefelsäure innerhalb 30 Minuten zugegeben. Dann wird die Mischung auf Eiswasser gegossen und dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit Petrolether an Aluminiumoxid säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 3,6 g (25% der Theorie) eines farblosen Öls,

Rf-Wert: 0,30 (Aluminiumoxid; Petrolether)

Beispiel XV

2-Amino-cyclopropylbenzol

Ausbeute: 1,3 g (72% der Theorie) eines farblosen Öls, Rf-Wert: 0,43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

^{3,5} g 4-Brom-2-nitro-cyclopropylbenzol werden in 30 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Palladium auf Kohle (10%) in einer Parr-Apparatur 2.5 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach dem Abkühlen wird das Solvens im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit 1N Natronlauge alkalisch gestellt und dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Solvens im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

- 80 -

Beispiel XVI

2,5-Diamino-benzonitril

10 g 2-Cyano-4-nitro-anilin werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Palladium auf Kohle (10%) in einer Parr-Apparatur 2 Stunden bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach dem Abkühlen wird filtriert, das Solvens im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Ausbeute: 10,2 g (100% der Theorie) eines braunen, chromatographisch einheitlichen Öls,

R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester/Methanol = 10:4:2)

Beispiel XVII

1,4-Diamino-2,6-dibrom-benzol

3.0 g 2,6-Dibrom-4-nitro-anilin werden in 150 ml Ethanol, 150 ml Essigester und 30 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Platin auf Kohle (5%) in einer Parr-Apparatur 1 Stunde bei Raumtemperatur und 1,5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach dem Abkühlen wird filtriert, das Solvens im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1,4 g eines farblosen Öls,

Rf-Wert: 0,47 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Beispiel XVIII

3-(N-Benzyloxycarbonyl)amino-tetrahydrofuran

Eine Lösung von 0,74 g 3-Tetrahydrofuran-carbonsäure, 2 ml Triethylamin und 2,2 g Diphenylphosphorylazid in 10 ml Dioxan wird eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 2,7 g Benzylalkohol wird weitere 12 h zum Sieden erhitzt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird der - 81 -

Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester (10:3) gereinigt.

Ausbeute: 2,24 g (86 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 54-56°C

Rf-Wert: 0,53 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Beispiel XIX

3-Amino-tetrahydrofuran

Eine Lösung von 2,2 g 3-(N-

Benzyloxycarbonyl)aminotetrahydrofuran in 30 ml Methanol wird mit 0,4 g Palladium auf Kohle (10 %) versetzt und bei Raumtemperatur und 5 bar hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer erhält man 0,31 g eines öligen Rückstands, der ohne weitere Reinigung eingesetzt wird. Ausbeute: 0,31 g (33 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,45 (Aluminiumoxid;

Methylenchlorid/Essigester/Methanol = 10:4:3)

Massenspektrum: $M^+ = 87$

Beispiel XX

4-(2-Hydroxymethyl-1-pyrrolidinyl)anilin

Eine Lösung von 1,0 g 1-(4-Nitrophenyl)-2-hydroxymethylpyrrolidin in 40 ml Methanol wird mit 0,5 g Palladium auf Kohle
(5 %) versetzt und bei Raumtemperatur und 5 bar hydriert, bis
kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Nach Filtration und
Verdampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer erhält man
einen dunkel gefärbten Rückstand, der ohne weitere Reinigung
eingesetzt wird.

Ausbeute: 1,1 g (quant.),

Rf-Wert: 0,81 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:3)

- 82 -

Beispiel XXI

3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure

Eine Mischung von 155 g 4-Nitro-zimtsäure in 1 l Methanol wird mit 15 g Palladium auf Kohle (10 %) und 30 ml Wasser versetzt und bei Raumtemperatur und 3 bar hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird (2 h). Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird zur Entfernung der Wasser-Reste zweimal mit je 300 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält so 132 g (quant.) 3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure. Schmelzpunkt: 124 - 128°C.

Beispiel XXII

3-(trans-4-Acetylamino-cyclohexyl)-propionsäure

Eine Mischung von 397 g 3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure, 125 g NaOH und 160 g Raney-Nickel in 5,7 l Wasser wird bei 170°C und 100 bar hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird (30 h). Nach Filtration und Waschen des Rückstands mit Wasser erhält man als Filtrat 6,3 l einer farblosen Lösung, die mit einer Lösung von 192 g NaOH in 400 ml Wasser und danach tropfenweise innerhalb 35 min. mit 454 ml Acetanhydrid versetzt wird. Nach fünf Stunden wird vom Niederschlag abfiltriert, das Filtrat durch Zugabe konzentrierter Salzsäure auf pH4 gebracht und drei Stunden bei 0°C gerührt. Dann wird abgesaugt, mit 250 ml Eiswasser nachgewaschen und bei 70°C getrocknet. Man erhält so 216 g 3-(trans-4-Acetylamino-cyclohexyl)-propionsäure.

Ausbeute: 216 g (42 % d. Theorie).

Schmelzpunkt: 193 - 196°C

Beispiel XXIII

3-(trans-4-Amino-cyclohexyl)-propionsäuremethylester-hydrochlorid

Eine Mischung von 185 g 3-(trans-4-Acetylamino-cyclohexyl) propionsäure, 500 ml Wasser und 500 ml konz. Salzsäure wird 68
h zum Sieden erhitzt. Dann wird im Rotationsverdampfer zur
Trockne eingedampft, fünfmal mit je 300 ml einer Methanol/
Toluol-2:1-Mischung versetzt und jeweils erneut eingedampft.
Der Rückstand wird mit 450 ml einer Aceton/tert.-Butylmethylether-1:2-Mischung verrührt, abgesaugt und im Vakuum über NaOH
getrocknet. Zur Vervollständigung der Veresterung wird in 1 l
Methanol gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 50 ml
Thionylchlorid versetzt. Nach 30 min. wird das Lösungsmittel im
Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit 300 ml
Methanol versetzt und erneut eingedampft. Der Rückstand wird
mit 450 ml einer Aceton/tert.-Butylmethylether-1:2-Mischung
verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 178 g (92 % d. Theorie).

Schmelzpunkt: 196 - 198°C

Beispiel XXIV

trans-4-Dibenzylamino-cyclohexanol

Zu einer Mischung von 61 g trans-4-Amino-cyclohexanol, 350 ml Wasser, 350 ml Ethanol und 110 g Kaliumcarbonat werden 140 ml Benzylbromid zugetropft. Dann wird eine Stunde zum Sieden erhitzt, abgekühlt und der kristalline Niederschlag abgesaugt. Der Rückstand wird in 1,5 l Cyclohexan aufgenommen, die Mischung aufgekocht, abgekühlt und abgesaugt. Nachwaschen mit Cyclohexan und Trocknen im Vakuum ergibt 108 g (92 % d. Theorie) trans-4-Dibenzylamino-cyclohexanol.

Schmelzpunkt: 97 - 99°C

- 84 -

Beispiel XXV

 $\alpha\text{-(trans-4-Amino-cyclohexyloxy)-essigs\"{a}ure\text{-tert.-butylester}}$

Zu einer Mischung von 76 g trans-4-Dibenzylamino-cyclohexanol, 57 ml α-Bromessigsäure-tert.-butylester, 700 ml Toluol und 2,8 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 262 g NaOH in 260 ml Wasser zugetropft. Nach 20 h wird die organische Phase abgetrennt, zweimal mit je 100 ml Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert.

Man erhält so 116 g eines leicht gelben Feststoffs, der ohne weitere Reinigung in 1,5 l Methanol aufgenommen, mit 20 g Palladium auf Kohle (10%) versetzt und bei Raumtemperatur und 5 bar hydriert wird, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird (3 h). Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 68 g (quant.) eines gelben Öls, das ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

Beispiel XXVI

 $\alpha\text{-}(\texttt{trans-4-Amino-cyclohexyloxy})\text{-}\texttt{essigs\"{a}ure-methylester-hydrochlorid}$

⁵⁹ g des oben erhaltenen Öls werden in 500 ml Methanol gelöst. Eine Stunde lang wird bei 0°C HCl-Gas eingeleitet und weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit Aceton verrieben und abgesaugt. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 34 g (59 % der Theorie) α-(trans-4-Amino-cyclohexyloxy)-essigsäure-methylester-hydrochlorid als farblose Kristalle. Schmelzpunkt: 157 - 160°C

Beispiel XXVII

trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäuremethylester-hydrochlorid

103 g trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure werden in 1 l Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit 48 ml Thionylchlorid tropfenweise versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit 300 ml tert.-Butylmethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 137 g (quant.). Schmelzpunkt: 170 - 172°C

Beispiel 1

4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(cyclohexylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Zu 0,4 g eines Gemisches aus 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-methylsulfinyl-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]pyrimidin in 10 ml Dioxan werden 1,3 ml Cyclohexylamin gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, mit Wasser versetzt und der Feststoff abgesaugt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester (2:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,23 g (54 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165-167°C

Rf-Wert: 0,51 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Ber.: C 68,24 H 6,63 N 25,13

Gef.: 68,44 6,79 25,01

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(isobutylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

(5) 1 G) p) 11 midin

Schmelzpunkt: 164-166°C

- 86 -

Ber.: C 66,21 H 6,54 N 27,25 Gef.: 66,28 6,64 27,13

(2) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(isopropylamino)-pyrimido [5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 176-178°C

Rf-Wert: 0,60 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 65,29 H 6,16 N 28,55 Gef.: 65,04 6,17 28,26

(3) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(1-phenyl-4-piperazinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 190-192°C

Rf-Wert: 0,43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Ber.: C 69,50 H 5,83 N 24,67 Gef.: 69,70 6,01 24,31

(4) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin

Schmelzpunkt: 111-113°C

Rf-Wert: 0,84 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 67,48 H 6,29 N 26,23 Gef.: 67,51 6,36 26,26

(5) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-methoxy-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Durchführung in Methanol mit Natriummethylat

Schmelzpunkt: 121-123°C

Rf-Wert: 0,31 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Ber.: C 62,91 H 4,90 N 26,20 Gef.: 62,90 4,99 26,13

(6) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(tert.butylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 206-208°C

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

- 87 -

Ber.: C 66,21 H 6,54 N 27,25 Gef.: 66,17 6,59 27,12

(7) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benz-azepin-3-yl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 154-156°C

Rf-Wert: 0,86 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 72,23 H 5,80 N 21,97 Gef.: 71,93 5,82 21,93

(8) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(ethylamino)-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin

Schmelzpunkt: 160°C

Rf-Wert: 0,44 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 64,27 H 5,75 N 29,98 Gef.: 64,22 5,91 29,99

(9) .4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(n-hexylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 116-118°C

Rf-Wert: 0,46 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 67,83 H 7,19 N 24,98 Gef.: 67,77 7,19 24,99

(10) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(diethylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 119-121°C

Rf-Wert: 0,62 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Ber.: C 66,21 H 6,49 N 27,25 Gef.: 66,27 6,67 27,31

(11) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(dimethylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 120-121°C

Rf-Wert: 0,57 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 64,27 H 5,75 N 29,98 Gef.: 64,17 5,77 30,22

```
(12) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(benzylamino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 198-204°C
Rf-Wert: 0,66 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:8:1)
Massenspektrum: M^+ = 342
(13) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-amino-pyrimido[5,4-d]pyri-
midin
Schmelzpunkt: >260°C
R<sub>f</sub>-Wert: 0,67 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
              10:8:1,5; Auftrag in Dimethylformamid)
Massenspektrum: M^+ = 252
(14) 4-(Phenylamino)-6-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyri-
midin
Schmelzpunkt: 172-174°C
Massenspektrum: M^+ = 292
(15) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(methylamino)-pyrimido-
[5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 195-197°C
Rf-Wert: 0,31 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
Ber.: C 63,14 H 5,29 N 31,55
Gef.:
           62,74
                     5,31
                                31,09
(16) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-
pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 133-135°C
Rf-Wert: 0,53 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 1:1)
Ber.: C 64,45
                  H 6,31 N 29,23
Gef.:
          64,36
                     6,39
                               29,03
(17) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 168-170°C
```

Rf-Wert: 0,48 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1) Ber.: C 65,96 H 5,18 N 28,84 Gef.: 65,48 5,69 28,22 (18) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 145-147°C Rf-Wert: 0,65 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:5:1) (19) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(morpholino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 125-127°C R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:5:1) (20) 4-(N-Methyl-N-phenyl-amino]-6-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido-[5,4-d] pyrimidin Schmelzpunkt: 128-130°C Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1) Ber.: C 66,64 H 5,92 N 27,43 Gef.: 66,54 5,83 27,11 (21) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(allylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 152-156°C Rf-Wert: 0,63 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:1) (22) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(2-methyl-2-buten-4-yl)amino] -pyrimido[5,4-d]pyrimidin (23) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(propargylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 185-187°C Rf-Wert: 0,68 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =

10:8:1)

- 90 -

```
(24) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(cyclopropylmethyl)amino)-
 pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 141-144°C
 Rf-Wert: 0,71 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
                10:8:1)
 (25) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(cyclobutylamino)-pyrimido-
 [5,4-d] pyrimidin
 Schmelzpunkt: 184-186°C
Rf-Wert: 0,54 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
                10:8:1)
 (26) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(2-hydroxyethyl)amino]-pyri-
mido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 167-171°C
Rf-Wert: 0,42 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
                10:8:2)
(27) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(2-methoxyethyl)amino]-pyri-
mido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 128-131°C
Rf-Wert: 0,56 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:8:1)
(28) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(1-piperazinyl)-pyrimido-
[5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 125-128°C
Rf-Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 6:1)
Massenspektrum: M^+ = 321
(29) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(1-acetyl-4-piperazinyl)-
pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 180-182°C
Rf-Wert: 0,38 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 15:1)
Massenspektrum: M+ = 363
```

- 91 -(30) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-4-piperazinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Hergestellt aus den Verbindungen des Beispiels 2 durch Umsetzung mit Piperazin und anschließender Umsetzung mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart von Triethylamin. Schmelzpunkt: 248-250°C Rf-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 30:1) Massenspektrum: $M^+ = 399$ (31) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-hydroxy-1-piperidinyl)-pyrimido [5, 4-d] pyrimidin Schmelzpunkt: 205-207°C Rf-Wert: 0,33 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:1) (32) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(3-hydroxy-1-piperidinyl)pyrimido [5, 4-d] pyrimidin

Schmelzpunkt: 171-173°C

Rf-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(33) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-phenyl-1-piperidinyl)pyrimido [5, 4-d] pyrimidin Schmelzpunkt: 148-150°C

Rf-Wert: 0,77 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

(34) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(1-benzyl-4-piperazinyl)pyrimido [5,4-d] pyrimidin Schmelzpunkt: 132-134°C

(35) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(2-phenylethyl)amino]-pyrimido [5, 4-d] pyrimidin

Schmelzpunkt: 150-151°C

Rf-Wert: 0,56 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 70,77 H 5,66 N 23,58 Gef.: 70,85 5,82 23,52

(36) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(cyclopentylamino)-pyrimido-

--

```
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 178-180°C
Rf-Wert: 0,49 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
        C 67,48
                    H 6,29
                              N 26,23
Gef.:
           67,42
                       6,33
                                 25,70
(37) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(thiomorpholino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 125-127°C
R<sub>f</sub>-Wert: 0,81 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
(38) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(S-oxido-thiomorpholino)-
pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 212°C
Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 10:1)
(39) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(S,S-dioxido-thiomorpholino)-
pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 240°C
Rf-Wert: 0,30 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
(40) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(carboxymethyl)amino]-pyri-
mido [5, 4-d] pyrimidin
(41) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(aminocarbonylmethyl)amino]-
pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 290°C (Zers.)
Rf-Wert: 0,26 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
(42) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(methylaminocarbonylmethyl)-
amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
(43) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(dimethylaminocarbonyl-
methyl) amino] -pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
(44) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[[(1-pyrrolidinyl)carbonyl-
```

methyl] amino] -pyrimido[5,4-d] pyrimidin

```
(45) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[[(morpholinocarbonyl)-methyl]amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
```

(46) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-carboxy-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus den Verbindungen des Beispiels 2 durch Umsetzung mit Piperidin-4-carbonsäure in einem Dioxan/Natronlauge-Gemisch.

Schmelzpunkt: 255-258°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 364$

(47) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-aminocarbonyl-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 242-244°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 363$

(48) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(3-diethylaminocarbonyl-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 119-121°C

Ber.: C 65,85 H 6,97 N 23,37 Gef.: 65,80 7,07 23,17

(49) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(8-aza-1,4-dioxaspiro[4,5]-decan-8-yl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 184-186°C

Rf-Wert: 0,56 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 63,48 H 5,86 N 22,21 Gef.: 63,35 6,00 21,89

- 94 -

```
(50) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(2-dimethylaminoethyl)amino]-
pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 140-142°C
Rf-Wert: 0,66 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester/Metha-
                nol = 10:10:1)
Massenspektrum: M^+ = 323
(51) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[bis-(2-hydroxyethyl)-amino]-
pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 180-182°C
Rf-Wert: 0,29 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol/
                Ammoniak = 5:5:1.25:0.1)
Massenspektrum: M^+ = 340
(52) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(dibutylamino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 56-58°C
Rf-Wert: 0,57 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
Ber.:
        C 69,20
                   H 7,74
                              N 23,06
Gef.:
           69,38
                       7,80
                                 22,91
(53) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(cyclopentyloxy)-pyrimido-
[5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 83-85°C
R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)
Hergestellt aus den Verbindungen des Beispiels 2 unter Verwen-
dung von Cyclopentanol und metallischem Natrium.
(54) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-cyan-1-piperidinyl)-pyri-
mido [5, 4-d] pyrimidin
(55) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2-azaspiro[4,5]decan-2-yl)-
pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
```

(56) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(7-azaspiro[4,5]decan-7-yl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

```
(57) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2-butylamino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
```

Schmelzpunkt: 178-180°C

Rf-Wert: 0,67 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 66,21 H 6,54 N 27,25 Gef.: 66,23 6,59 27,19

Massenspektrum: $M^+ = 308$

(58) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 176-178°C

Ber.: C 61,92 H 5,85 N 27,08 Gef.: 61,60 5,97 26,72

- (59) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2-carboxy-1-pyrrolidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (60) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2-aminocarbonyl-1-pyrrolidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (61) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-amino-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 105-110°C

Rf-Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 1:1)

(62) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-methyl-4-piperidinyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 204-205°C

Ber.: C 65,31 H 6,63 N 28,06 Gef.: 65,23 6,68 27,72

- 96 -

```
(63) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-iso-
  chinolinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
  Schmelzpunkt: 95-97°C
  Rf-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)
  Massenspektrum: M^+ = 368
  (64) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-
  2-yl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
  (65) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(endo-2-norbornyl)amino]-
 pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 149-154°C
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,78 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol
                = 10:8:2)
 Ber.:
         C 69,34
                    H 6,40
                              N 24,26
 Gef.:
            69,65
                      6,49
                                 24.23
 (66) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(norbornan-2-yl-methyl)-
 amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 (67) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(5-norbornen-2-yl-methyl)-
 amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 (68) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(R(+)-bornylamino)-pyrimido-
 [5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 184-187°C
Rf-Wert: 0,80 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol
               = 10:6:1)
(69) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(3-chinuclidinyl)amino]-
pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 186-189°C
Rf-Wert: 0,48 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol
               = 10:5:2)
Ber.:
        C 66,46 H 6,41
                             N 27,13
Gef.:
           66,09
                     6,40
                                27,10
```

- (70) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(cyclopentylmethyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (71) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-adamantyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 262-266°C

Rf-Wert: 0,69 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:1)

(72) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 226-228°C

Rf-Wert: 0,30 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:2)

- (73) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(2-hydroxycyclopentyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (74) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclo-hexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (75) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(3-methylcyclohexyl)amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 150-152°C

- Rf-Wert: 0,76 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:1)
- (76) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(spiro[5,5]undecan-3-yl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (77) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(3-cyanopropyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (78) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 98 -

__

```
(79) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan-
 3-yl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 116-119°C
 Rf-Wert: 0,75 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
                10:6:1)
 (80) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(exo-2-norbornylamino)-pyri-
 mido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 245-247°C
 Rf-Wert: 0,70 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
                10:8:1)
 (81) 4,6-Bis-[(3-Methylphenyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 220-222°C
Rf-Wert: 0,37 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:2)
(82) 4-[(3-Fluorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-
 [5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 180-182°C
Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
(83) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 182-184°C
Ber.: C 57,60 H 4,18
                            N 26,87
                                       Cl 11,33
Gef.:
           57,66
                      4,39
                               26,40
                                           11,24
(84) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 205-207°C
Rf-Wert: 0,63 (Kieselgel; Petrolether/Essigester= 1:1)
Ber.: C 50,42
                  H 3,66
                            N 23,52
                                       Br 22,39
Gef.:
          50,29
                     3,82
                               23,42
                                           22,65
```

(85) 4-[(3-Trifluormethylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 146-148°C

Rf-Wert: 0,22 (Kieselgel; Petrolether/Essigester= 2:1)

(86) 4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 143-145°C

Rf-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

(87) 4-[(3-Ethylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 140-142°C

Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 66,86 H 5,61 N 27,52 Gef.: 66,51 5,92 27,12

(88) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-hydroxy-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin

Schmelzpunkt: > 220°C

Rf-Wert: 0,28 (Kieselgel; Ammoniak/Methanol = 10:1)
Hergestellt aus den Verbindungen des Beispiels 2 und Natronlauge.

- (89) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(hydroxyamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (90) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(methoxyamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (91) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(N-methyl-N-methoxy-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 118-121°C

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:7:1)

- 100 -

```
(92) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2,2,2-trifluorethylamino)-
pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 172-175°C
Rf-Wert: 0,59 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
                10:8:1)
(93) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-6-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido-
 [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 170-173°C
Rf-Wert: 0,68 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:5:1)
Ber.:
        C 58,81
                   H
                       4,63
                              N 25,72
                                         Cl 10,85
Gef.:
           58,93
                       4,77
                                 25,52
                                             11,10
(94) 4-[(3-Fluorphenyl)amino]-6-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 169-172°C
Rf-Wert: 0,60 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:5:1)
Ber.:
        C 61,93
                   H
                       4,87
                              N 27,08
Gef.:
           62,00
                       4,95
                                 27,07
(95) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(isopropylamino)-pyrimido-
[5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 181-184°C
Rf-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:5:1)
Ber.:
        C 50,15
                   H 4,21
                              N 23,39
                                         Br 22,24
Gef.:
           49,86
                       4,37
                                 23,11
                                             22,30
(96) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-6-(isopropylamino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 193-196°C
R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:5:1)
Ber.:
       C 57,24
                   H
                       4,80
                              N 26,70
                                         Cl 11,26
```

Gef.:

57,48

4,97

26,54

11,85

```
(97) 4-[(3-Fluorphenyl)amino]-6-(isopropylamino)-pyrimido-
 [5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 195-200°C
Rf-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:5:1)
Ber.:
        C 60,39 H 5,07
                             N 28,17
Gef.:
           60,13
                       5,13
                                 28,03
(98) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(morpholino)-pyrimido[5,4-d]-
pyrimidin
Schmelzpunkt: 183-187°C
Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:5:1)
Ber.:
        C 49,63
                   H 3,90
                             N 21,70
Gef.:
           49,59
                      4,17
                                21,64
(99) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-6-(morpholino)-pyrimido[5,4-d]-
pyrimidin
Schmelzpunkt: 188-192°C
Rf-Wert: 0,41 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:5:1)
Ber.: C 56,06
                  H 4,41
                             N 24,52
                                        Cl 10,34
Gef.:
           55,75
                 4,67
                                24,43
                                            10,97
(100) 4-[(3-Fluorphenyl)amino]-6-(morpholino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 166-169°C
Rf-Wert: 0,48 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
              10:5:1)
(101) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[2-(2'-hydroxyethylamino)-
ethyloxy]pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Rf-Wert: 0,10 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol/
```

Ammoniak = 5:5:1,25:0,1)

Massenspektrum: M+ = 340

- 102 -

```
(102) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(1-azetidinyl)-pyrimido-
 [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 129-131°C
Rf-Wert: 0,51 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
                10:6:1)
(103) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 206-208°C
Rf-Wert: 0,63 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:5:1)
Ber.:
        C 51,76
                   H 4,07
                               N 22,64
                                          Br 21,52
Gef.:
           51,67
                       4,22
                                  22,44
                                              22,14
(104) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)-
amino) pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 226-231°C
Rf-Wert: 0,43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:10:2)
Ber.:
        C 52,06
                   H
                       4,61
                              N 20,24
                                          Br 19,24
Gef.:
           52,23
                       4,83
                                 20,30
                                              19,38
(105) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(3-hydroxypropyl)amino]-
pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 186-190°C
R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:10:2)
Ber.:
        C 61,92
                   H
                       5,84
                              N 27,08
Gef.:
           61,90
                       6,08
                                 26,66
(106) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(4-hydroxybutyl)amino]-
pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 195-201°C
Rf-Wert: 0,32 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
               10:10:2)
Ber.:
        C 62,95
                   H 6,21
                              N 25,91
Gef.:
           63,04
                       6,41
                                 25,51
```

```
(107) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxycyclohexyl)-amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 212-216°C
```

Ber.: C 65,12 H 6,33 N 23,98 Gef.: 65,06 6,46 23,86

(108) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-tert.butyloxycar-bonylamino-cyclohexyl)amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 198-200°C

Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:1)

Massenspektrum: $M^+ = 449$

(109) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(4-oxo-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus den Verbindungen des Beispiels 2 durch Umsetzung mit trans-4-Hydroxycyclohexylamin und anschließender Umsetzung mit Pyridiniumchlorochromat.

Schmelzpunkt: 215-218°C

Rf-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:3)

Massenspektrum: $M^+ = 348$

(110) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)-amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 219-223°C

Rf-Wert: 0,34 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:2)

Ber.: C 58,30 H 5,16 N 22,66 Cl 9,56 Gef.: 58,22 5,06 22,88 9,61

- 104 -

(111) 4-[(3-Fluorphenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)-amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 220-223°C

Ber.: C 61,01 H 5,40 N 23,71 Gef.: . 61,14 5,46 23,83

(112) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-methoxycyclo-hexyl)amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 188-191°C

Rf-Wert: 0,53 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:2)

Ber.: C 65,91 H 6,64 N 23,06 Gef.: 65,75 6,79 22,83

(113) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-aminocyclohexyl)-amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus den Verbindungen des Beispiels 2 durch Umsetzung mit trans-4-tert.Butyloxy-carbonylamino-cyclohexylamin und anschließende Umsetzung mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung und Methanol.

Schmelzpunkt: >260°C

Rf-Wert: 0,28 (Reversed-Phase-Kieselgel; Methanol/5%ige Koch-salzlösung = 10:4)

(114) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-methylsulfonyl-aminocyclohexyl)amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus den Verbindungen des Beispiels 2 durch Umsetzung mit trans-4-tert.Butyloxycarbonylamino-cyclohexylamin und anschließende Umsetzung mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung und Methanol sowie anschließende Umsetzung mit Methansulfonsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 192-195°C

R_f-Wert: 0,37 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:2)

(115) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-acetylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus den Verbindungen des Beispiels 2 durch Umsetzung mit trans-4-tert.Butyloxycarbonylamino-cyclohexylamin und anschließende Umsetzung mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung und Methanol sowie anschließende Umsetzung mit Acetanhydrid und Triethylamin.

Schmelzpunkt: 302-305°C

Rf-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:3)

(116) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus den Verbindungen des Beispiels 2 durch Umsetzung mit trans-4-tert.Butyloxycarbonylamino-cyclohexylamin und anschließende Umsetzung mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung und Methanol sowie anschließende Umsetzung mit Ameisensäure,

Formaldehyd und Natriumhydrogencarbonat.

Schmelzpunkt: 161-165°C

Rf-Wert: 0,71 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Ber.: C 66,82 H 7,21 N 25,97 Gef.: 66,74 7,32 26,12

(117) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Hergestellt aus den Verbindungen der Beispiele IX und 2. Schmelzpunkt: 194-196°C

(118) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Hergestellt aus den Verbindungen der Beispiele IX(1) und 2.

Schmelzpunkt: 217-221°C

- 106 -

Ber.: C 65,91 H 6,64 N 23,06 Gef.: 65.80 6,70 23.26 (119) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(N-isopropyl-N-methyl-amino)pyrimido [5, 4-d] pyrimidin Schmelzpunkt: 91-96°C Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:2) Ber.: C 66,21 H 6,54 N 27,25 Gef.: 66,33 6,79 26,99 (120) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(N-tert.butyl-N-methylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 136-139°C Rf-Wert: 0,89 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:2) (121) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(N-(trans-4-hydroxycyclohexyl) -N-methyl-amino) -pyrimido [5,4-d] pyrimidin Schmelzpunkt: 220-222°C Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:2) (122) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-methyl-2-propylamino) - pyrimido [5, 4-d] pyrimidin Schmelzpunkt: 207-210°C R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 20:1) Ber.: C 62,95 H 6,21 N 25,91 Gef.: 63,16 6,38 25,41 (123) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(cis-2,6-dimethyl-morpholino)-pyrimido [5, 4-d] pyrimidin Schmelzpunkt: 134-139°C Rf-Wert: 0,70 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:2) Ber.: C 65,12 H 6,33 N 23,98

Gef.:

65,05

6,41

24,06

```
(124) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(trans-2,6-dimethyl-morpholino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
```

(125) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(3-methyl-morpholino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

(126) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(3,3-dimethyl-morpholino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

(127) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(3,5-dimethyl-morpholino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

(128) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2-methyl-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 131-134°C

Rf-Wert: 0,66 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:5:1)

Ber.: C 68,24 H 6,63 N 25,13 Gef.: 68,25 6,72 24,68

(129) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(morpholino)-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 148-150°C

R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:3)

Ber.: C 53,53 H 4,74 N 24,27 Gef.: 53,43 4,83 24,00

(130) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2-hydroxy-cyclohexylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 218-220°C

R_f-Wert: 0,36 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:2)

(131) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2-methyl-1-pyrrolidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 108 -

```
(132) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2,2-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
```

(133) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 123 - 125°C

Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 10:4)

(134) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[trans-4-carboxy-cyclohexyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung 135 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit methanolischer Natronlauge.

Schmelzpunkt: >325°C

Massenspektrum: $M^+ = 378$

(135) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[trans-4-(methoxycarbonyl)-cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 170-174°C

Rf-Wert: 0,31 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:5)

(136) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[trans-4-aminocarbonyl-cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung 134 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Thionylchlorid und Ammoniak.

Schmelzpunkt: 312 - 315°C

Rf-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:3)

(137) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methylaminocarbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Hergestellt aus der Verbindung 134 des Beispiels 1 durch
Umsetzung mit Thionylchlorid und Methylamin.

Schmelzpunkt: 298 - 304°C

Rf-Wert: 0,43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:3)

(138) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[trans-4-(N,N-dimethylamino-carbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Hergestellt aus der Verbindung 135 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, Triethylamin und Dimethylamin.

Schmelzpunkt: 214-217°C

Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:8:3)

Massenspektrum: M+ = 405

(139) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[trans-4-(pyrrolidinocarbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung 135 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, Triethylamin und Pyrrolidin.

Schmelzpunkt: 210-214°C

Rf-Wert: 0,47 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:3)

Massenspektrum: M+ = 431

(140) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Hergestellt aus der Verbindung 135 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit N,N'-Carbonyldiimidazol und Morpholin.
Schmelzpunkt: 150-160°C

Rf-Wert: 0,48 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:3)

Massenspektrum: M+ = 447

(141) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-(hydroxymethyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Hergestellt aus den Verbindungen der Beispiele 2 und X.
Schmelzpunkt: 264-267°C
Rf-Wert: 0,41 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:8:2)

Massenspektrum: $M^+ = 364$

- 110 -(142) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-piperidinyl-amino)pyrimido [5, 4-d] pyrimidin Hergestellt aus der Verbindung 194 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Palladiumhydroxid und Wasserstoff zur Benzylgruppenabspaltung. Durch anschließende Behandlung mit Palladium auf Kohle in siedendem Dioxan/Wasser-Gemisch wird der teilweise hydrierte Pyrimidopyrimidin-Grundkörper zurückgebildet. Schmelzpunkt: 187-192°C Rf-Wert: 0,56 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Methanol = 20:1,6) Massenspektrum: $M^+ = 335$ (143) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-formyl-4-piperidinyl)-

amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

(144) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-acetyl-4-piperidinyl)amino] -pyrimido[5,4-d] pyrimidin Hergestellt aus der Verbindung 142 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Acetanhydrid und Triethylamin.

Schmelzpunkt: 174 - 177°C

Rf-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

(145) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-methylsulfonyl-4-piperidinyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Hergestellt aus der Verbindung 142 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Methylsulfonylchlorid und Triethylamin. Schmelzpunkt: 229 - 233°C

Rf-Wert: 0,59 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

(146) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-methoxycarbonyl-4-piperidinyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Hergestellt aus der Verbindung 142 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Chlorameisensäuremethylester und Triethylamin. Schmelzpunkt: 141 - 146°C Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

- (147) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-cyano-4-piperidinyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (148) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-aminocarbonyl-4-piperidinyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (149) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-(N-methylamino)carbonyl-4-piperidinyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (150) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-(N,N-dimethylamino)carbonyl-4-piperidinyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (151) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-methoxycarbonyl-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Hergestellt aus der Verbindung 46 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Thionylchlorid und Methanol.

Schmelzpunkt: 114-118°C

Rf-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:5:1)

Massenspektrum: M+ = 378

(152) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[4-(N-methylamino)carbonyl1-piperidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Hergestellt aus der Verbindung 46 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, Triethylamin und Methylamin.

Schmelzpunkt: 226-230°C

Rf-Wert: 0,43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:8:3)

Massenspektrum: $M^+ = 377$

(153) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[4-(N,N-dimethylamino)carbonyl-1-piperidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung 46 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, Triethylamin und Dimethylamin.

Schmelzpunkt: 174-177°C

- 112 -

```
Rf-Wert: 0,53 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
 10:8:4)
 (154) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[4-(pyrrolidino)carbonyl-
 1-piperidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Hergestellt aus der Verbindung 46 des Beispiels 1 durch Um-
 setzung mit O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-
 tetrafluoroborat, Triethylamin und Pyrrolidin.
 Schmelzpunkt: 181-184°C
R<sub>f</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
 10:8:3)
Massenspektrum: M^+ = 417
 (155) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[4-hydroxymethyl-1-piperi-
dinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 170-175°C
Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:7:1,5)
Ber.: C 65,12
                   H 6,33
                             N 23,98
Gef.:
           65,07
                      6,52
                                23,80
(156) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[3-hydroxymethyl-1-piperi-
dinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 141-145°C
Rf-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:8:2)
Ber.: C 65,12
                   H 6,33
                            N 23,98
Gef.:
           64,96
                      6,47
                               23,88
(157) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[2-hydroxymethyl-1-piperi-
dinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 164-168°C
Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
Ber.: C 65,12 H 6,33 N
                               23,98
Gef.: 64,94
                     6,22
                               24,00
```

```
(158) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(n-propylamino)-pyrimido-
 [5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 145-149°C
Rf-Wert: 0,76 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:8:2)
Ber.: C 65,29 H 6,16
                            N 28,55
Gef.:
           64,40
                   6,33
                               28,13
(159) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(n-butylamino)-pyrimido-
[5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 136-140°C
Rf-Wert: 0,53 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:8:2)
Massenspektrum: M+ = 308
Ber.: C 66,21 H 6,54
                            N 27,25
Gef.:
           65,96 6,65
                               27,05
(160) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(3-phenyl-n-propylamino)-
pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 118-122°C
Rf-Wert: 0,66 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:8:2)
Massenspektrum: M^+ = 370
Ber.: C 71,33 H 5,99 N 22,68
Gef.:
          71,48
                  6,06
                              22,69
(161) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[4-hydroxy-4-phenyl-1-
piperidinyl] -pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 185-188°C
Rf-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:5:1)
(162) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-carboxy-1-methyl)ethyl-
amino] -pyrimido[5,4-d]pyrimidin
```

(163) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-methoxycarbonyl-1-methyl)ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 114 -

```
(164) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-aminocarbonyl-1-methyl)-
ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
(165) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-(N-methylamino)carbonyl-
1-methyl)ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 214-216°C
Rf-Wert: 0,41 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:3)
Massenspektrum: M^+ = 351
(166) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-(N,N-dimethylamino)-
carbonyl-1-methyl) ethylamino] -pyrimido [5,4-d] pyrimidin
(167) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-(1-pyrrolidino)carbonyl-
1-methyl)ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
(168) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-(morpholino)carbonyl-
1-methyl)ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
(169) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(3-tetrahydrofuranylamino)-
pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
(170) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-tetrahydropyranylamino)-
pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 226-228°C
Rf-Wert: 0,46 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:1)
Ber.: C 64,26
                   H 5,99
                             N 24,98
Gef.:
           64,03
                      5,99
                                24.28
(171) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(tetrahydrofurfurylamino)-
pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
(172) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-(2-hydroxyethyl)amino-
```

carbonyl-1-methyl)ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 115 -

```
(173) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-desoxy-1-D-sorbityl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
```

Schmelzpunkt: 179-182°C

Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:2)

Ber.: C 54,79 H 5,81 N 20,18 Gef.: 54,69 5,84 20,38

(174) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(p-hydroxyphenyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

(175) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-(N-oxido-N,N-di-methylamino)-cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 182-184°C

Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:4)

Hergestellt aus der Verbindung 116 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Wasserstoffperoxid.

(176) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-methyl-N-oxido-4-piperidinyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 212-214°C

Rf-Wert: 0,53 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester/Methanol =
2:8:3)

Hergestellt aus der Verbindung 62 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Wasserstoffperoxid.

(177) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-oxo-1-piperidinyl)-pyrimi-do[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung 31 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Pyridiniumdichromat.

Schmelzpunkt: 122-124°C

Rf-Wert: 0,40 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 1:1)

(178) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[2-(2-hydroxyethyloxy)ethyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 99-101°C

- 116 -

Ber.: C 59,98 H 5,92 N 24,68 Gef.: 59,75 6,01 24,56

(179) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(2,3-dihydroxypropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 187-189°C

Rf-Wert: 0,39 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:2)

Ber.: C 58,88 H 5,56 N 25,75 Gef.: 58,85 5,60 25,50

(180) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-phenylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 212-214°C

Rf-Wert: 0,42 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:2)

Massenspektrum: $M^+ = 303$

- (181) 4-(Phenylamino)-6-(phenylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (182) 4-[N-Methyl-N-phenyl-amino]-6-[N-methyl-N-phenyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (183) 4-[(4-Chlor-3-fluor-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: > 230°C

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:3)

Massenspektrum: M+ = 378/380

(184) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[4-(morpholino)carbonyl-1-pi-peridinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung 46 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit N,N'-Carbonyldiimidazol und Morpholin.

Schmelzpunkt: 208-212°C

- 117 -

Rf-Wert: 0,58 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:8:4)

Massenspektrum: $M^+ = 433$

(185) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(tris-hydroxymethyl-methyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 222-224°C

Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:5:2)

Ber.: C 57,29 H 5,65 N 23,58 Gef.: 57,12 5,69 23,70

(186) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-acetylamino-1-piperidin-yl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung 61 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Triethylamin und Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 225-230°C

Rf-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Ber.: C 63,64 H 6,14 N 26,00 Gef.: 63,52 6,18 25,62

(187) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-methylsulfonylamino-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung 61 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Triethylamin und Methansulfonsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 182-187°C

Rf-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

(188) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-methoxycarbonylamino-1-pi-peridinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung 61 des Beispiels 1 durch

Umsetzung mit Triethylamin und Chlorameisensäuremethylester.

Schmelzpunkt: 178-180°C

Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:0,75)

- 118 -

(189) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[4-(N,N-dimethylaminocarbonyl) amino-1-piperidinyl) -pyrimido [5,4-d] pyrimidin Hergestellt aus der Verbindung 61 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Triethylamin und N.N-Dimethylcarbamidsäurechlorid. Schmelzpunkt: 220-227°C Rf-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:1) (190) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-cyanamino-1-piperidinyl)pyrimido [5, 4-d] pyrimidin Hergestellt aus der Verbindung 61 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Bromcyan. Schmelzpunkt: 220-224°C Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:3) Massenspektrum: M+ = 360 (191) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-formylamino-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Hergestellt aus der Verbindung 61 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Ameisensäuremethylester. Schmelzpunkt: 196-198°C Rf-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:1,5) (192) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylaminocarbonylmethyl-1-piperazinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Schmelzpunkt: 146-151°C R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:2) Massenspektrum: M+ = 420 (193) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[4-(2-hydroxymethyl-1-pyrrolidinyl)phenylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Hergestellt aus den Verbindungen der Beispiele 2 und XX. Schmelzpunkt: 208-210°C Rf-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =

10:8:2)

```
(194) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-benzyl-4-piperidinyl)-
amino] -pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 143-145°C
Rf-Wert: 0,48 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:8:2)
Massenspektrum: M^+ = 425
(195) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-ethoxycarbonyl-4-piperi-
dinyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 160-163°C
Rf-Wert: 0,46 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:9:2)
Ber.:
        C 61,90
                   H 6,18
                             N 24,06
Gef.:
           61,73
                      6,23
                                24,08
(196) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-
propylamino] -pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 118-120°C
Rf-Wert: 0,25 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:2)
(197) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[2-(1,4,7,10,13-pentaoxacyc-
lopentadecyl) -ethylamino] -pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 145-147°C
Rf-Wert: 0,37 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:1)
Ber.: C 59,48
                   H 6,65
                             N 17,34
Gef.:
           59,56
                      6,69
                                17,28
(198) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[2-(1,4,7,10,13,16-hexaoxa-
cyclooctadecyl) -ethylamino] -pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 72-74°C
Rf-Wert: 0,29 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:1)
```

- 120 -

```
(199) 4-[(2-Cyclopropylphenyl)amino]-6-morpholino-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 171-173°C
        C 65,49 H 5,78
Ber.:
                             N 24,12
Gef.:
           65,24
                      5,84
                                24,06
(200) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-pi-
perazinyl] -pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 140-142°C
Rf-Wert: 0,45 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:1)
(201) 4-[(4-Amino-3-cyano-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-
cyclohexyl) -amino] -pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 200°C
Rf-Wert: 0,44 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:3)
(202) 4-[(3,4-Dichlorphenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclo-
hexyl) -amino] -pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 220-222°C
Rf-Wert: 0,57 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:1)
(203) 4-[(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydrox-
ycyclohexyl) -amino] -pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 197-199°C
Rf-Wert: 0,40 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:2)
Ber.: C 56,92 H 5,28
                             N
                                 20,96
Gef.:
           56,71
                      5,29
                                 20,54
(204) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-
cyclohexyl) -amino] -pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 222-224°C
Ber.:
         C
             55,60
                     H 4,66
                                     N
                                         21,61
```

4,75

21,35

Gef.:

55,40

```
(205) 4-[(4-Amino-3-nitro-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-
cyclohexyl) -amino] -pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 250-252°C
Rf-Wert: 0,32 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:2)
(206) 4-[(4-Chlor-3-nitro-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-
cyclohexyl) -amino] -pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 235-237°C
Rf-Wert: 0,28 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:3)
Ber.: C
           51,99
                   H 4,36
                             N 23,57
Gef.:
           51,70
                      4,45
                                23,78
(207) 4-[(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hy-
droxycyclohexyl) -amino] -pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 250-252°C
R<sub>f</sub>-Wert: 0,23 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:3)
Ber.:
        C 51,43 H 4,55
                             N 23,32
Gef.:
           51,55 4,70
                                23,35
(208) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-butyloxy-pyrimido[5,4-d]-
pyrimidin
Schmelzpunkt: 54-56°C
Rf-Wert: 0,67 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 10:7)
Massenspektrum: M+ = 309
(209) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-propyl-
amino) -pyrimido [5,4-d] pyrimidin
Schmelzpunkt: 170-172°C
Rf-Wert: 0,27 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:3)
Ber.: C 58,88
                   H 5,55
                            N 25,75
Gef.:
          58,65
                   5,57
                                25,80
```

- 122 -

- (210) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(2-hydroxy-1-phenyl)-1-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (211) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(2-hydroxy-2-phenyl)-1-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (212) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(1-hydroxy-3-phenyl)-2-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (213) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(1-hydroxy-1-phenyl)-2-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 234 236°C

Rf-Wert: 0,42 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:1)

Massenspektrum: M+ = 424

- (214) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(1,3-dihydroxy-1phenyl)-2-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 176-178°C
 Rf-Wert: 0,48 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
 10:10:2)
- (215) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(1,3-dihydroxy-1-(4-nitrophenyl))-2-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (216) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(1-hydroxy-3-meth-oxy-1-phenyl)-2-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (217) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(1-hydroxy-3-me-thyl)-2-butylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (218) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(hydroxymethyl)-cyclopentylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (219) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl))-1-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (220) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl))-1-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (221) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(1-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl))-2-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (222) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[tris-(3-hydroxy-propyl)-methylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (223) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (224) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-carboxy-1-propyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (225) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-aminocarbonyl-1-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (226) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(N-methylamino-carbonyl)-1-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (227) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(N,N-dimethyl-aminocarbonyl)-1-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (228) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(N-formylamino)-1-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (229) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(methoxycarbonyl-amino)-1-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (230) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(N-acetylamino)-1-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (231) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-amino-2-hydroxy-1-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (232) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(morpholino)-1-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (233) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(1-piperazinyl)-1-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (234) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(1-pyrrolidinyl)-1-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (235) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-hydroxymethyl-1-piperidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (236) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-(methoxy-carbonyl-methyloxy)cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Hergestellt aus den Verbindungen der Beispiele 2 und XXVI.

 Rf-Wert: 0,32 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:1)

Massenspektrum: M+ = 460

(237) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-(carboxy-methyloxy)cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Hergestellt aus der Verbindung 236 des Beispiels 1 durch
Umsetzung mit Natronlauge in einem Methanol/Tetrahydrofuran-Gemisch.

Schmelzpunkt: 263 - 265°C

Rf-Wert: 0,42 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:3)

Massenspektrum: M+ = 446

- (238) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-(N,N-di-methylaminocarbonyl-methyloxy)cyclohexyl)-amino]-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (239) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-(morpho-linocarbonyl-methyloxy)cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin

(240) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-(2-meth-oxycarbonyl-ethyl)cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Hergestellt aus den Verbindungen der Beispiele 2 und XXIII. Schmelzpunkt: 144 - 146°C

Rf-Wert: 0,62 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:1)

(241) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-(2-carboxy-ethyl)cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Hergestellt aus der Verbindung 240 des Beispiels 1 durch Umsetzung mit Natronlauge in einem Methanol/Tetrahydrofuran-Gemisch.

Schmelzpunkt: 298 - 300°C

Rf-Wert: 0,25 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:2)

- (242) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-(2-N,N-di-methylaminocarbonyl-ethyl)cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin
- (243) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-(2-morpho-linocarbonyl-ethyl)cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (244) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-(methoxy-carbonyl)cyclohexyl-methyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Hergestellt aus den Verbindungen der Beispiele 2 und XXVII. Schmelzpunkt: 200 202°C

Rf-Wert: 0,63 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:1)

Massenspektrum: M+ = 444

(245) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-carboxy-cyclohexyl-methyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Hergestellt aus der Verbindung 244 des Beispiels 1 durch
Umsetzung mit Natronlauge in einem Methanol/Tetrahydrofuran-Gemisch.

Schmelzpunkt: 269 - 271°C

- 126 -

 R_{f} -Wert: 0,58 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:3) Massenspektrum: M^{+} = 430

- (246) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-(N,N-di-methylamino-carbonyl)cyclohexyl-methyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin
- (247) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-(morpho-linocarbonyl)cyclohexyl-methyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (248) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-isopropoxy-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 125 - 127°C

Rf-Wert: 0,42 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 10:5)
Massenspektrum: M+ = 333

- (249) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-tetrahydropyra-nyloxy)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (250) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-tetrahydrofuranyl-oxy)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (251) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-hydroxy-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 200 - 202°C

Rf-Wert: 0,35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:1)

Massenspektrum: $M^+ = 362$

- (252) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-tetrahydropyranyl-methyloxy)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (253) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(methoxycar-bonyl)-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (254) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-carboxy-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (255) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N,N-di-methylaminocarbonyl)-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (256) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methyl-aminocarbonyl)-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (257) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(aminocar-bonyl)-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (258) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N,N-di-methylamino)-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (259) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-acetyl-amino)-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (260) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methyl-sulfonylamino)-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (261) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methoxy-carbonylamino)-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (262) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-tert.-butyloxycarbonylamino)-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (263) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methyl-4-piperidinyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 129 - 131°C

Rf-Wert: 0,48 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 1:1)
Massenspektrum: M+ = 389

(264) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-acetyl-4-piperidinyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 128 -

- (265) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methylsulfonyl-4-piperidinyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (266) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-tert.-butyloxy-carbonyl-4-piperidinyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (267) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methoxycarbonyl-4-piperidinyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (268) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-methoxyethyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (269) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-hydroxyethyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (270) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methoxy-2-propyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (271) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-allyloxy-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (272) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cyclobutyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (273) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(3-methyl-oxetan-yl)-methyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (274) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-tetrahydropyranyl-methyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (275) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-hydroxy-cyclopen-tyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (276) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-hydroxy-cyclohex-yloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (277) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-hydroxy-cyclohex-yloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (278) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-N,N-dimethylamino-2-propyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (279) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(morpholino)-ethyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (280) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methyl-3-pyrro-lidinyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (281) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methyl-3-piperidinyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (282) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methoxy-2-methyl-2-propylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (283) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-amino-1-pyrrolidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (284) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-N,N-dimethylamino-1-pyrrolidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (285) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-acetylamino-1-pyrrolidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (286) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-cyanamino-1-pyrrolidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (287) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-methylsulfonyl-amino-1-pyrrolidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (288) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-methoxycarbonyl-amino-1-pyrrolidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 130 -

- (289) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-formylamino-1-pyrrolidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (290) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-N,N-dimethylamino-carbonylamino-1-pyrrolidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (291) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-amino-1-pipe-ridinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (292) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-N,N-dimethylamino-1-piperidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (293) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-acetylamino-1-pi-peridinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (294) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-methoxycarbonyl-amino-1-piperidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (295) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-methylsulfonyl-amino-1-piperidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (296) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-pyrrolidinyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (297) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methyl-3-pyrro-lidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (298) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-acetyl-3-pyrro-lidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (299) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-cyano-3-pyrrolidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (300) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methylsulfonyl-3-pyrrolidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (301) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methoxycarbonyl-3-pyrrolidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (302) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-formyl-3-pyrrolidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (303) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(N,N-dimethyl-aminocarbonyl)-3-pyrrolidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (304) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-piperidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (305) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methyl-3-piperidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (306) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-acetyl-3-piperidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (307) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methoxycarbonyl-3-piperidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (308) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-methylsulfonyl-3-piperidinylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (309) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2,5-dimethyl-1-pi-perazinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (310) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-methyl-1-pipera-zinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (311) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(2-aminoethyl)-1-piperazinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (312) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(2-(2-hydroxy-ethyloxy)ethyl)-1-piperazinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 132 -

- (313) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-butyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (314) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-methoxy-cyclohexyloxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (315) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 213 218°C
 Rf-Wert: 0,37 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 10:8)
- (316) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (317) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-propyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (318) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (319) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-propylami-no)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (320) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (321) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (322) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (323) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (324) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (325) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (326) 4-[(3-Methyl-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (327) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-methyl2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 255 259°C
 Rf-Wert: 0,54 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 20:1)
- (328) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (329) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (330) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-methyl-2-propyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (331) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-methyl-2-propyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (332) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (333) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (334) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclo-hexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (335) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-amino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (336) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-aminocyclo-hexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 134 -

- (337) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-aminocyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (338) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-aminocyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (339) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[(trans-4-aminocyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (340) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[(trans-4-aminocyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (341) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-dimethyl-aminocyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (342) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-dimethyl-aminocyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (343) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (344) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (345) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[(trans-4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (346) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[(trans-4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (347) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-acetyl-aminocyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (348) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-acetylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (349) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-acetylaminocyclo-hexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (350) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-acetylaminocyclo-hexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (351) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[(trans-4-acetylaminocyclo-hexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (352) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[(trans-4-acetylaminocyclo-hexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (353) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methylsul-fonylaminocyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (354) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methylsul-fonylaminocyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (355) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methylsulfonyl-aminocyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (356) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methylsulfonyl-aminocyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (357) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methylsulfonyl-aminocyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (358) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methylsulfonyl-aminocyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (359) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methoxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (360) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methoxycyclo-hexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (361) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methoxycyclo-hexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (362) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methoxycyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (363) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methoxycyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (364) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[(trans-4-methoxycyclo-hexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (365) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-carboxy-cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (366) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[trans-4-carboxy-cyclo-hexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (367) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[trans-4-carboxy-cyclohexyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (368) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[trans-4-carboxy-cyclohexyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (369) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[trans-4-carboxy-cyclohexyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (370) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-carboxy-cyclohex-ylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (371) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N,N-di-methylamino-carbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (372) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N,N-dimethyl-amino-carbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (373) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N,N-dimethylamino-carbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (374) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N,N-dimethylamino-carbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (375) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N,N-dimethylamino-carbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (376) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N,N-dimethyl-amino-carbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (377) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (378) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholino-carbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (379) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (380) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholinocarbonyl)-cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (381) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholinocarbon-yl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (382) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholinocarbon-yl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (383) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(pyrrolidinocarbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (384) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(pyrrolidino-carbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (385) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(pyrrolidinocarbon-yl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (386) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[trans-4-(pyrrolidinocarbon-yl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 138 -

- (387) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[trans-4-(pyrrolidinocarbon-yl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (388) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[trans-4-(pyrrolidinocarbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (389) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (390) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-cyclohex-yl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (391) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (392) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (393) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (394) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-cyclo-hexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (395) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 243 246°C
 Rf-Wert: 0,51 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:8:2)
- (396) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (397) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[N-(trans-4-hydroxy-cyclo-hexyl)-N-methyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (398) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[N-(trans-4-hydroxy-cyclo-hexyl)-N-methyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (399) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[N-(trans-4-hydroxy-cyclo-hexyl)-N-methyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (400) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[N-(trans-4-hydroxy-cyclo-hexyl)-N-methyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (401) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (402) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-4-me-thylcyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (403) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (404) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-4-methylcyc-lohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (405) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (406) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (407) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-4-me-thylcyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (408) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (409) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-4-methylcyc-lohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (410) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-4-methylcyc-lohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

WO 96/07657

- (411) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-4-methylcyc-lohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (412) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[(cis-4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (413) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-tetrahydropyra-nylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (414) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[4-tetrahydropyranyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (415) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[4-tetrahydropyranylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (416) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[4-tetrahydropyranylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (417) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[4-tetrahydropyranylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (418) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[4-tetrahydropyranylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (419) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-oxo-cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (420) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[(4-oxo-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (421) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[(4-oxo-cyclohexyl)amino]-py-rimido[5,4-d]pyrimidin
- (422) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[(4-oxo-cyclohexyl)amino]-py-rimido[5,4-d]pyrimidin

- (423) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[(4-oxo-cyclohexyl)amino]-py-rimido[5,4-d]pyrimidin
- (424) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[(4-oxo-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (425) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-oxo-1-piperidin-yl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (426) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(4-oxo-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (427) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-(4-oxo-1-piperidinyl)-pyrimido [5,4-d]pyrimidin
- (428) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(4-oxo-1-piperidinyl)-pyrimido [5,4-d] pyrimidin
- (429) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(4-oxo-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (430) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(4-oxo-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (431) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-morpholino-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 218 - 221°C

- R_{f} -Wert: 0,47 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:5:1)
- (432) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-morpholino-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (433) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-morpholino-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin
- (434) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-morpholino-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin

- (435) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-piperidinyl-ami-no)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (436) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(4-piperidinyl-amino)-py-rimido[5,4-d]pyrimidin
- (437) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-(4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (438) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(4-piperidinyl-amino)-pyrimido [5,4-d] pyrimidin
- (439) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (440) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (441) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-[2-(morpholino)-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (442) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-[2-(morpholino)-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (443) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(morpholino)-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (444) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-[2-(morpholino)-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (445) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[2-(morpholino)-ethylami-no]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (446) 4-[(3-Methyl-phenyl)amino]-6-[2-(morpholino)-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (447) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-isopropylamino-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (448) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-isopropylamino-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (449) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-isopropylamino-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (450) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-isopropylamino-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (451) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tert.-butylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (452) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(tert.-butylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (453) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-(tert.-butylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (454) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(tert.-butylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (455) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(tert.-butylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (456) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(tert.-butylamino)-pyrimido [5,4-d] pyrimidin
- (457) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-propyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 227 231°C

Rf-Wert: 0,44 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:2)

(458) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-propylami-no)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 144 -

- (459) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (460) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (461) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (462) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (463) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (464) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (465) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (466) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(1-methyl-4-piperidinyl-ami-no)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (467) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(1-methyl-4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (468) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (469) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(propargylamino)-py-rimido[5,4-d]pyrimidin
- (470) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(propargylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (471) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-(propargylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (472) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(propargylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (473) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(propargylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (474) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(propargylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (475) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (476) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (477) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (478) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (479) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydrofurfurylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 158 160°C
 Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
- (480) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(tetrahydrofurfurylami-

no) -pyrimido [5,4-d] pyrimidin

- (481) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-(tetrahydrofurfurylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (482) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(tetrahydrofurfurylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 146 -

- (483) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(tetrahydrofurfurylamino)pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (484) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydrofurfurylamino)pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (485) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-tetrahydrofuranylamino) -pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus den Verbindungen der Beispiele 2 und XIX.

Schmelzpunkt: 239 - 241°C

- Rf-Wert: 0,51 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
- (486) 4-[(3,4-Dichlor-phenyl)amino]-6-(3-tetrahydrofuranylamino) -pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (487) 4-[(3-Chlor-phenyl)amino]-6-(3-tetrahydrofuranylamino)pyrimido [5,4-d] pyrimidin
- (488) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(3-tetrahydrofuranylamino)pyrimido [5,4-d] pyrimidin
- (489) 4-[(3-Nitro-phenyl)amino]-6-(3-tetrahydrofuranylamino)pyrimido [5,4-d] pyrimidin
- (490) 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(3-tetrahydrofuranylamino)pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (491) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(1-methyl-4-piperazinyl) ethylamino] -pyrimido[5,4-d] pyrimidin
- (492) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(1-acetyl-4-piperazinyl)ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (493) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(1-methylsulfonyl-4-piperazinyl) ethylamino] -pyrimido [5,4-d] pyrimidin

- (494) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(1-methoxycar-bonyl-4-piperazinyl)ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (495) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(1-cyan-4-piperazinyl)ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (496) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(1-dimethylamino-carbonyl-4-piperazinyl)ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (497) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 228 - 230°C

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:3)

Ber.: C 42,45 H 3,76 N 19,25

Gef.: 42,59 4,10 19,06

Massenspektrum: M+ = 507

- (498) 4-[(4-Amino-5-brom-3-chlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (499) 4-[(3,5-Dichlor-4-dimethylamino-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (500) 4-[(4-Acetylamino-3,5-dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (501) 4-[(4-Methylsulfonylamino-3,5-dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (502) 4-[(4-Trifluormethylsulfonylamino-3,5-dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (503) 4-[(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 148 -

- (504) 4-[(3,5-Dichlor-4-hydroxy-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (505) 4-[(3,5-Dichlor-4-methoxy-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hy-droxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (506) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-hydroxycyclo-pentylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (507) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-hydroxy-3-methyl-3-butylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (508) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-hydroxy-4-methyl-4-pentylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (509) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-methyl-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (510) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-phenyl-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (511) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-methoxyphenyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (512) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(2-hydroxymethyl-1-pyrrolidinyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (513) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(2-0x0-1-pyrro-lidinyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (514) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(N-acetyl-N-me-thylamino)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (515) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(N,N-bis-(2-hydroxyethyl)amino)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (516) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (517) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(1-pyrrolidinyl)-cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (518) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(2-oxo-1-imidazo-lidinyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (519) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(3-methyl-2-oxo-1-imidazolidinyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (520) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(N-acetyl-N-me-thylamino)phenylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (521) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(N,N-bis-(2-hydroxyethyl)amino)phenylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (522) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)phenylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (523) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(1-pyrrolidin-yl)phenylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (524) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(2-oxo-1-imidazo-lidinyl)phenylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (525) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(3-methyl-2-oxo-1-imidazolidinyl)phenylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (526) 4-[(3-Difluormethoxy-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (527) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-morpholino-cyclo-hexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- 150 -

```
(528) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-morpholino-phenyl-
  amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
  Schmelzpunkt: 250 - 254°C
  Rf-Wert: 0,49 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
  10:10:2)
  (529) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-dimethylaminopyri-
 mido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 203 - 205°C
 Rf-Wert: 0,85 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
 10:10:2)
 Massenspektrum: M+ = 318
 (530) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-amino-1-piperidin-
 yl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 169 - 174°C
 Rf-Wert: 0,50 (Kieselgel;
 Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammoniak = 100:30:1)
 (531) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-dimethylamino-1-
piperidinyl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 162 - 165°C
Rf-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:3)
(532) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-dimethylamino-1-
ethoxy]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 98 - 100°C
Rf-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
10:10:4)
Beispiel 2
```

4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-methylsulfinyl-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-methylsulfonylpyrimido[5,4-d]pyrimidin

^{3,9} g 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]-

pyrimidin und 6,28 g 3-Chlorperoxybenzoesäure (50%ig) in 100 ml Methylenchlorid werden 75 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt, die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird mit Diethylether gerührt, der Feststoff abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 4,2 g,

Rf-Wert: 0,38 und 0,54 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 10:10:1)

Die Verbindungen wurden chromatographisch getrennt und charakterisiert:

a) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-methylsulfinyl-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin

Schmelzpunkt: 118°C

Rf-Wert: 0,73 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 10:1)

Massenspektrum: M+ = 299

b) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin

Schmelzpunkt: 220°C

Rf-Wert: 0,60 (Kieselgel; Essigester)

Massenspektrum: M+ = 315

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-(Phenylamino)-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Es wird ein Überschuß an 3-Chlorperoxybenzoesäure verwendet. Rf-Wert: 0,36 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:1)
- (2) 4-(N-Methyl-N-phenyl-amino)-6-methylsulfonyl-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin Es wird ein Überschuß an 3-Chlorperoxybenzoesäure verwendet. Rf-Wert: 0,32 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:1)

- 152 -

- (3) 4-[(3-Fluorphenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin
- Rf-Wert: 0,64 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol =
 10:10:1)
- (4) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin
- R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:1)
- (5) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin
- Rf-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:1)
- (6) 4-[(3-Trifluormethylphenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyri-mido[5,4-d]pyrimidin
- Rf-Wert: 0,54 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:1)
- (7) 4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:1)
- (8) 4-[(3-Ethylphenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin
- Rf-Wert: 0,37 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
- (9) 4-[(3,4-Dichlorphenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

- (11) 4-[(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- Rf-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester/Methanol = 10:4:3)
- (12) 4-[(4-Amino-3-nitro-phenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (13) 4-[(4-Chlor-3-nitro-phenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:3)
- (14) 4-[(4-Amino-3-cyano-phenyl)amino]-6-methylsulfonyl-pyrimido [5,4-d] pyrimidin
- Rf-Wert: 0,25 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:2)
- (15) 4-[(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)amino]-6-methylsulfonyl-py-rimido[5,4-d]pyrimidin
- R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:2)
- (16) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-methylsulfonyl-py-rimido[5,4-d]pyrimidin

- 154 -

Beispiel 3

4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin

3 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch eingeengt und zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule (Petrolether/Essigester = 2:1) gereinigt. Der Feststoff wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2,8 g (43 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 118-120°C

Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-(Phenylamino)-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]pyrimidin R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)
- (2) 4-[(4-Fluorphenyl)amino)-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels IV, 2 1/2 tägiges Erhitzen.

Schmelzpunkt: 200-202°C

Rf-Wert: 0,44 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 60,80 H 4,42 N 28,36 Gef.: 60,77 4,52 28,60

(3) 4-(N-Methyl-N-phenyl-amino)-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin

Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

^{4,9} g 4-Chlor-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]pyrimidin, 2,0 g 3-Methylanilin, 2,4 ml Triethylamin und 100 ml Dioxan werden

- 155 -

```
(4) 4-[(3,4-Difluorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
```

Schmelzpunkt: 212-214°C

R_f-Wert: 0,51 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

(5) 4-[(3,5-Difluorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Durchführung in Butanol bei Rückflußtemperatur in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin.

Schmelzpunkt: 199-201°C

Rf-Wert: 0,62 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 197-199°C
- (7) 4-[[3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 228-230°C
 Rf-Wert: 0,68 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
- (8) 4-[(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)amino]-6-(cyclopropyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 174-176°C

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 52,75 H 3,23 N 23,06 Gef.: 52,52 3,52 22,66

(9) 4-[(4-Fluor-3-methylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-py-rimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 180-182°C

Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 61,92 H 4,87 N 27,08 Gef.: 61,71 4,96 26,82

- 156 -

```
(10) 4-[(4-Trifluormethylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-
  pyrimido[5,4-d]pyrimidin
  Schmelzpunkt: 229-231°C
  Rf-Wert: 0,23 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)
  (11) 4-[(3-Fluorphenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]-
  pyrimidin
  Rf-Wert: 0,52 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)
  (12) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]-
  pyrimidin
  Rf-Wert: 0,54 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)
  (13) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]-
  Pyrimidin
 Rf-Wert: 0,60 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)
 (14) 4-[(3-Trifluormethylphenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido-
 [5,4-d]pyrimidin
 Rf-Wert: 0,62 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)
 (15) 4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]-
 pyrimidin
Schmelzpunkt: 168-170°C
Rf-Wert: 0,49 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)
(16) 4-[(3-Ethylphenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]-
pyrimidin
Rf-Wert: 0,53 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)
(17) 4-[(3-Iodphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 240-242°C
Rf-Wert: 0,47 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
Ber.:
       C 44,57
                  H 3,42
                             N 20,79
Gef.:
           44,50
                      3,46
                                20,86
```

(18) 4-[(3-Trifluormethoxyphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 168-170°C

Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

(19) 4-[(3-Cyanphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 240°C

Rf-Wert: 0,41 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

- (20) 4-[(3-Ethoxycarbonylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (21) 4-[(3-Isopropylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (22) 4-[(3-Cyclopropylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (23) 4-[(4-Chlorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 218-220°C

Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 57,60 H 4,18 N 26,87

Gef.: 57,71 4,32 26,57

(24) 4-[(4-Methylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 192-194°C

Rf-Wert: 0,47 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 65,73 H 5,51 N 28,74 Gef.: 65,67 5,65 28,51

(25) 4-[(4-Methoxyphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 187-189°C

- 158 -

```
Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
  Ber.: C 62,32 H 5,23
                              N 27,25
  Gef.:
             62,14
                        5,29
                                 26,95
  (26) 4-[(4-tert.Butylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyri-
  mido[5,4-d]pyrimidin
  Schmelzpunkt: 142-144°C
  Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
  Ber.:
         C 68,23
                    H 6,63
                              N 25,13
 Gef.:
            68,16
                       6,77
                                 24,72
 (27) 4-[[3-(Cyclopentyloxy)phenyl]amino]-6-(cyclopropylamino)-
 pyrimido[5,4-d]pyrimidin
 (28) 4-[(4-Bromphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-
 [5,4-d]pyrimidin
 Schmelzpunkt: 229-231°C
 Rf-Wert: 0,42 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
 Ber.:
        C 50,42
                   H 3,66
                             N 23,52
 Gef.:
           50,41
                      3,79
                                23,50
(29) 4-[(2-Methylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 218-220°C
Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)
Ber.: C 65,73 H 5,51
                            N 28,74
Gef.:
           65,72
                     5,55
                               28,22
(30) 4-[(3,4-Dimethylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyri-
mido[5,4-d]pyrimidin
Schmelzpunkt: 180-182°C
```

Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

5,99

N 27,43

27,51

Ber.: C 66,64 H 5,92

66,56

Gef.:

```
(31) 4-[(5-Indanyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-
[5,4-d]pyrimidin
```

Schmelzpunkt: 199-201°C

R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

(32) 4-[(2-Naphthyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 187-189°C

Rf-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 69,49 H 4,91 N 25,59 Gef.: 69,22 4,96 25,87

- (33) 4-[(1,2,3,4-Tetrahydro-6-naphthyl)amino]-6-(cyclopropyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (34) 4-[(3,5-Dimethylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 210-212°C

Rf-Wert: 0,48 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 66,64 H 5,92 N 27,43 Gef.: 66,71 6,07 27,60

(35) 4-[(2,5-Dimethylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 210-212°C

Rf-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 66,64 H 5,92 N 27,43 Gef.: 66,65 5,93 27,56

(36) 4-[(3,4-Dichlorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 228-230°C

Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 51,88 H 3,48 N 24,20 Gef.: 51,70 3,52 23,77

PCT/EP95/03482

(37) 4-[(2-Fluorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 198-200°C

Rf-Wert: 0,41 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 60,80 H 4,42 N 28,36 Gef.: 60,60 4,61 28,16

(38) 4-[(2,5-Difluorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 238-240°C

Rf-Wert: 0,43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 57,32 H 3,84 N 26,73 Gef.: 57,57 4,05 26,23

(39) 4-[(2-Fluor-5-methylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 200-202°C

Ber.: C 61,92 H 4,87 N 27,08 Gef.: 61,99 4,99 27,00

(40) 4-[(2-Fluor-3-trifluormethyl-phenyl)amino]-6-(cyclopro-pylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 204-206°C

Ber.: C 52,75 H 3,23 N 23,06 Gef.: 53,50 3,39 22,59

- (41) 4-[(2-Fluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (42) 4-[(2-Fluor-5-trifluormethyl-phenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 210-212°C

Rf-Wert: 0,28 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Ber.: C 52,75 H 3,23 N 23,06 Gef.: 52,37 3,51 23,27 - 161 -

```
(43) 4-[(2,5-Difluor-4-methyl-phenyl)amino]-6-(cyclopropyl-
amino) -pyrimido [5, 4-d] pyrimidin
```

(44) 4-[(2,4-Difluor-3-methyl-phenyl)amino]-6-(cyclopropylamino) -pyrimido [5, 4-d] pyrimidin

(45) 4-[(3-Nitrophenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 208-210°C

Rf-Wert: 0,32 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

Ber.: C 55,72 H 4,05 N 30,32 Gef.: 55,58 4,12 30,42

(46) 4-[(3-Ethinylphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 279-281°C

Rf-Wert: 0,43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Ber.: C 67,53 H 4,66 N 27,79 Gef.: 67,48 4,76 28,14

(47) 4-(Phenylamino)-6-(morpholino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 170-172°C

Rf-Wert: 0,47 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:2)

Ber.: С 62,32 H 5,23 N 27,25 Gef.: 62,31 5,38 27,17

(48) 4-[N-Methyl-N-(3-methylphenyl)-amino]-6-(morpholino)-pyrimido [5, 4-d] pyrimidin

Schmelzpunkt: 71-73°C

Rf-Wert: 0,60 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:2)

Ber.: C 64,26 H 5,99 N 24,98 64,36 Gef.: 6,08 24,75

(49) 4-[N-Methyl-N-phenyl-amino]-6-(morpholino)-pyrimido-[5,4-d] pyrimidin

Schmelzpunkt: 132-134°C

- 162 -

Rf-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:2)

Ber.: C 63,33 H 5,62 N 26,06 Gef.: 63,59 5,79 25,82

- (50) 4-[(3-Cyclopropylphenyl)amino]-6-(morpholino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (51) 4-[(3-Cyano-4-hydroxyphenyl)amino]-6-(morpholino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (52) 4-[(3-Cyano-4-aminophenyl)amino]-6-(morpholino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (53) 4-[(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)amino]-6-(morpholino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (54) 4-[(4-Amino-3-nitrophenyl)amino]-6-(morpholino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- (55) 4-[(3,4-Dichlorphenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin

Schmelzpunkt: 158-160°C

Rf-Wert: 0,48 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

(56) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido-[5,4-d]-pyrimidin

Schmelzpunkt: 140-145°C (Zers.)

Rf-Wert: 0,54 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 10:7)
Diese Verbindung läßt sich auch auf folgendem Wege erhalten:
Eine Mischung von 10 g 4-Hydroxy-6-methylthio-pyrimido[5,4-d]pyrimidin, 16 ml Hexamethyldisilazan, 22.5 g 3-Chlor-4-fluoranilin und 1 g p-Toluolsulfonsäure-Hydrat wird 12 h zum Sieden
erhitzt. Dann werden 500 ml Methanol zugegeben und die Mischung
eine weitere Stunde zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird
im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit 100 ml 2N Natronlauge extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestil-

lieren des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird der Rückstand zweimal mit je 200 ml Ether verrieben, abfiltriert und mehrfach mit Ether gewaschen.

Nach dem Trocknen erhält man 11.5 g (69 % der Theorie) der Titelverbindung mit den oben angegebenen physikalischen Daten.

(57) 4-[(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 154-156°C

Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

(58) 4-[(4-Amino-3-nitro-phenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 248-250°C

Rf-Wert: 0,48 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Methanol = 10:10:1)

(59) 4-[(4-Chlor-3-nitro-phenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 173-175°C

Rf-Wert: 0,58 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

(60) 4-[(4-Amino-3-cyano-phenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung des Beispiels XVI.

Schmelzpunkt: 225-227°C

(61) 4-[(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido [5,4-d] pyrimidin

Schmelzpunkt: 195-197°C

Rf-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

(62) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-methylthio-pyrimido [5,4-d] pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung des Beispiels XVII.

Schmelzpunkt: 245-247°C

- 164 -

(63) 4-[(2-Cyclopropylphenyl)amino]-6-(morpholino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung des Beispiels XV.

Schmelzpunkt: 171-173°C

Ber.: C 65,49 H 5,78 N 24,12 Gef.: 65,24 5,84 24,06

Beispiel 4

4-(Phenylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Zu einer Mischung aus 10 ml Jodwasserstoffsäure (67%ig) und 2,4 g Diphosphortetrajodid werden bei 50°C 0,6 g 4-(Phenylamino)-2,8-dichlor-pyrimido[5,4-d]pyrimidin portionsweise unter Rühren zugegeben. Es wird 20 Minuten weitergerührt, auf Eis und Wasser gegossen und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Das Gemisch wird dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Dioxan gelöst, mit 0,5 g Palladium auf Kohle (10 % Palladium) versetzt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Aluminiumoxid-Säule mit Petrolether/Essigester (10:3) gereeinigt.

Ausbeute: 0,07 g (16 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 110-112°C

Rf-Wert: 0,55 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 2:1)

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 208-210°C

Rf-Wert: 0,30 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 2:1)

(2) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 187-189°C

Rf-Wert: 0,35 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 10:4)

- 165 -

(3) 4-[(3-Trifluormethylphenyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin Rf-Wert: 0,41 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigester = 2:1) Massenspektrum: $M^+ = 291$

(4) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

Schmelzpunkt: 159-160°C

1 Dragéekern enthält:

Rf-Wert: 0,25 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Beispiel 5

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

Wirksubstanz 75,0 mg Calciumphosphat 93,0 mg Maisstärke 35,5 mg Polyvinylpyrrolidon 10,0 mg Hydroxypropylmethylcellulose

Magnesiumstearat 1.5 mg

230,0 mg

15,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

9 mm, gewölbt Stempel:

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose

- 166 -

besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs geglänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 6

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

| Wirksubstanz | |
|---------------------|----------|
| | 100,0 mg |
| Milchzucker | 80,0 mg |
| Maisstärke | 34,0 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 4,0 mg |
| Magnesiumstearat | 2.0 mg |
| • | 220,0 mg |

Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger

Facette und einseitiger

Teilkerbe.

Beispiel 7

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

| Wirksubstanz | 150,0 mg |
|-------------------------|----------|
| Milchzucker pulv. | 89,0 mg |
| Maisstärke | 40,0 mg |
| Kolloide Kieselgelsäure | 10,0 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 10,0 mg |
| Magnesiumstearat | 1.0 mg |
| | 300,0 mg |

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel:

10 mm, flach

Beispiel 8

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

| 1 Kapsel enthält: | | |
|-------------------|-----|----------|
| Wirkstoff | | 150,0 mg |
| Maisstärke getr. | ca. | 180,0 mg |
| Milchzucker pulv. | ca. | 87,0 mg |
| Magnesiumstearat | | _ 3.0 mg |
| | ca. | 420,0 mg |

- 168 -

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 9

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

| Wirkstoff | 150,0 mg |
|-----------------------------------|------------|
| Polyäthylenglykol 1500 | 550,0 mg |
| Polyäthylenglykol 6000 | 460,0 mg |
| Polyoxyäthylensorbitanmonostearat | 840.0 mg |
| | 2 000,0 mg |

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 10

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

| 100 ml Suspension enthalten: | |
|---------------------------------|--------|
| Wirkstoff | 1,00 g |
| Carboxymethylcellulose-Na-Salz | 0,10 g |
| p-Hydroxybenzoesauremethylester | 0,05 q |
| p-Hydroxybenzoesäurepropylester | 0,01 g |

- 169 -

| Rohrzucker | | 10,00 g |
|--------------------|----|---------|
| Glycerin | | 5,00 g |
| Sorbitlösung 70%ig | · | 20,00 g |
| Aroma | | 0,30 g |
| Wasser dest. | ad | 100 ml |

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 11

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

| Wirkstoff | | 10,0 mg |
|-----------------------|----|---------|
| 0,01 n Salzsäure s.q. | | |
| Aqua bidest | ad | 2.0 ml |

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

- 170 -

Beispiel 12

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff

50,0 mg

0,01 n Salzsäure s.q.

Aqua bidest

ad

10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

PCT/EP95/03482

- 171 -

<u>Patentansprüche</u>

1. Pyrimido[5,4-d]pyrimidine der allgemeinen Formel

in der

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

 R_b eine durch die Reste R_1 bis R_3 substituierte Phenylgruppe, wobei

 R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C₁₋₆-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₆-Alkoxygruppe,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{4-7} -Cycloalkoxygruppe, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{3-5} -Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte C_{2-5} -Alkinyl- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl-, Aralkoxy-, Alkylsulfenyl-, Al-kylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfo-

- 172 -

nyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkyl-sulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C_{2-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkoxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, N-Alkyl-C₃₋₇-cycloalkylamino-, Arylamino-, N-Alkyl-arylamino-, Aralkylamino- oder N-Alkyl-aralkylamino-gruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4-bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkyl-carbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino) carbonyl- oder (Alkylenimino) sulfonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffoder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkyl-sulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonyl-amino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Al-

kyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkyl-sulfonylamino-, Perfluoralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylamino-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkyl-carbonyl-, Aryl-hydroxymethyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aralkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-arylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkylaminocarbonyl-, N-Hydroxy-aminocarbonyl-, N-Hydroxy-alkylaminocarbonyl-, N-Alkoxy-aminocarbonyl-, N-Alkoxy-alkyl-aminocarbonyl-, Cyano-, Azido-, N-Cyano-amino- oder N-Cyano-alkylaminogruppe,

eine Sulfo-, Alkoxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, N-Alkyl-arylaminosulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl- oder N-Alkyl-aral-kylaminosulfonylgruppe,

eine Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O,O'-Dialkyl-phosphono-, O-Aralkyl-phosphono- oder O,O'-Diaralkyl-phosphonogruppe,

eine durch R4 substituierte Alkyl-oder Alkoxygruppe, wobei

R₄ eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl-, Aralkylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder

WO 96/07657

- 174 -

PCT/EP95/03482

Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Al-kyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein können, oder

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino) carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkyl-carbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellt,

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe oder

R₂ zusammen mit R₃, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Methylendioxygruppe, eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C₃₋₆-Alkylengruppe oder eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine oder zwei Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyangruppen substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

 R_a zusammen mit R_1 , sofern R_1 in o-Stellung zu dem durch R_a substituierten Stickstoffatom steht, auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte $n-C_{2-4}$ -Alkylengruppe darstellen, und

Rc ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Hydroxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Mercapto-, C_{1-8} -Alkylsulfenyl-, C_{1-8} -Alkylsulfonyl-,

C4-7-Cycloalkylsulfenyl-, C4-7-Cycloalkylsulfinyl-, C4-7-Cycloalkylsulfenyl-, C3-7-Cycloalkyl-C1-3-alkylsulfenyl-, C3-7-Cycloalkyl-C1-3-alkylsulfinyl-, C3-7-Cycloalkyl-C1-3-alkylsulfinyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,

eine C_{1-8} -Alkoxygruppe, die durch eine Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine C2-8-Alkoxygruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-N-(alkylcarbonyl)amino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-N-(alkylsulfonyl)amino-, Alkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-N-(alkoxycarbonyl)aminogruppe, durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 5bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe und zusätzlich in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Formyl-imino-, N-Dialkylaminocarbonyl-imino-, N-Alkoxycarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, substituiert ist,

eine durch zwei Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierte C3-8-Alkoxygruppe,

eine durch eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe substituierte C_{1-8} -Alkoxygruppe, wobei der Cycloalkylteil jeweils durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituiert sein kann und wobei in den vorstehend erwähnten C_{4-7} -Cycloalkylteilen jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcar-

- 176 -

bonyl-imino-, N-Alkoxycarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxygruppen oder durch eine Alkoxy-, Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, Amino-carbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy-C2-4-alkylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-N-(alkylcarbonyl)amino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-N-(alkylsulfonyl)amino-, Alkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-N-(alkoxycarbonyl)aminogruppe substituierte C4-7-Cycloalkoxygruppe, wobei in den vorstehend erwähnten C5-7-Cycloalkoxygruppen jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkoxycarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino-oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe oder C_{3-7} -Cycloalkylgruppe substituierte C_{3-8} -Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe oder C_{3-7} -Cyclo-alkylgruppe substituierte C_{3-8} -Alkinyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder 1 bis 2 Arylgruppen substituierte 4- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest R₅ substituiert sein kann, wobei

R₅ eine Aryl-, Aralkyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Alkylcarbonyloxy-, Arylcarbonyloxy-, Amino-, Alkylamino-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, Dialkylamino-, Cyanamino-, Formylamino-, N-(Alkyl)-N-(hydroxy-C₂₋₄-alkyl)amino- oder Bis-(hydroxy-C₂₋₄-alkyl)aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino) carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkyl-carbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung des Alkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkylimino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylimino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt ist und zusätzlich im Alkyleniminoteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils eine oder zwei der zu den Stickstoffatomen benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonyl-amino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino- oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbo-

- 178 -

nylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Aralkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxycarbonylaminogruppe,

eine (NR₇R₈) CONR₆- oder (NR₇R₈) SO₂NR₆-Gruppe, in denen

 R_6 , R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder R_6 und R_7 zusammen eine $n-C_{2-4}$ -Alkylengruppe und R_8 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

eine Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl- oder Dialkylaminocarbonylalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino) carbonylalkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ring-atomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine (Carboxyalkyl)oxy-, (Alkoxycarbonylalkyl)oxy-, (Amino-carbonylalkyl)oxy-, (Alkylaminocarbonylalkyl)oxy- oder (Dialkylaminocarbonylalkyl)oxy-gruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte ((Alkylenimino)carbonylalkyl)oxy-gruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Cyanoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aryloxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl- oder Dialkylaminoalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino) alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Alkylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylcarbonylaminoalkyl-, Alkylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylsulfonylaminoalkyl-, Arylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkyl-arylcarbonylaminoalkyl-, Arylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkyl-arylsulfonylaminoalkyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl-, Aralkylsulfonyl-, Alkylsulfenylalkyl-, Alkylsulfinylalkyl-, Alkylsulfonylalkyl-, Arylsulfenylalkyl-, Arylsulfinylalkyl- oder Arylsulfonylalkylgruppe oder

eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, wobei in einer C_{5-7} -Cycloalkylgruppe eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellt,

oder R_C eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte 6- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest R₅ substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Oxido-N-alkylimino- oder R₉N-Gruppe ersetzt ist, wobei

R9 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy-C2-4-alkyl-, Alkoxy-C2-4-alkyl-, Amino-C2-4-alkyl-, Alkylamino-C2-4-al-kyl-, Dialkylamino-C2-4-alkyl-, (Hydroxy-C2-4-alkoxy)-C2-4-alkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Formyl-, Alkyl-carbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Aryl-sulfonyl-, Aralkylcarbonyl-, Aralkylsulfonyl-, Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe oder eine (Alkylenimino) carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in einem 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteil eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellt,

oder R_C eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten 1-Pyrrolidinylgruppen zusätzlich durch den Rest R₅, der wie vorstehend erwähnt definiert ist, substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidinyl- oder 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen

befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten 1-Piperidinyl- und 1-Azacyclohept-1-yl-gruppen zusätzlich durch den Rest R₅, der wie vorstehend erwähnt definiert ist, substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine -O-CH₂CH₂-O- oder -O-CH₂CH₂CH₂-O-Gruppe substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidinyl- oder 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen in 3-Stellung oder in 4-Stellung jeweils zwei Wasserstoffatome durch eine -O-CH₂CH₂-O- oder -O-CH₂CH₂CH₂-O-Gruppe substituiert sind,

eine Gruppe der Formel

in der

m und n, die gleich oder verschieden sein können, die Zahlen 1 bis 3 oder

m die Zahl 0 und n die Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten, wobei zusätzlich der obige Benzoteil durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder
Jodatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder
Cyanogruppen und der obige gesättigte cyclische Iminoteil durch
1 oder 2 Alkylgruppen, wobei die Substituenten jeweils gleich
oder verschieden sein können, mono- oder disubstituiert sein
kann, oder

eine $(R_{10}NR_{11})$ -Gruppe, in der

 R_{10} und R_{11} die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₁₆-Alkylgruppe, die durch 1 oder 2 Aryl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen, durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, C₂₋₄-Alkylendioxy-, Alkylcarbonyloxy-, Arylcarbonyloxy-, Formylamino-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-gruppe, durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino) carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in einem 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteil jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffoder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder RgN-Gruppe ersetzt sein kann, wobei Rg wie eingangs definiert ist, und zusätzlich in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu den Stickstoffatomen benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können.

durch eine Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Alkyl-aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Aralkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxycarbonylamino-, Aralkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxycarbonylamino-gruppe, durch eine (R8NR7)-CO-NR6- oder (R8NR7)-SO2-

NR₆-Gruppe, wobei R₆, R₇ und R₈ wie eingangs definiert sind, durch eine Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe, durch eine durch R₅ und gegebenenfalls zusätzlich durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C₄₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei R₅ wie eingangs definiert ist, durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder NR₉-Gruppe ersetzt ist oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom substituiert sein kann,

eine durch 2 oder 3 Fluoratome substituierte C2-10-Alkylgruppe,

eine durch 4 oder 5 Fluoratome substituierte C3-10-Alkylgruppe,

eine durch eine 1,4,7,10-Tetraoxacyclododecyl-, 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecyl- oder eine 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine durch 2 bis 5 Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierte C₃₋₁₀-Alkylgruppe,

eine durch eine Arylgruppe und eine Hydroxygruppe substituierte C_{2-6} -Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcar-bonylamino- oder Alkoxycarbonylaminogruppe und zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte C_{3-6} -Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe oder C_{3-7} -Cyclo-alkylgruppe substituierte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei der Vinyl- oder Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom verknüpft sein kann,

- 184 -

eine C_{2-4} -Alkylgruppe, die durch eine C_{2-4} -Alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω -Position durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine Arylgruppe,

eine Cyclopropylgruppe, die durch 1 oder 2 Alkylgruppen, durch eine Aryl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkyl-aminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkylimino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylimino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C_{4-7} -Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R_5 , der wie eingangs definiert ist, substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch eine N,N-Dialkyl-N-oxido-aminogruppe substituiert ist.

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkenylgruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der $(R_{11}NR_{10})$ -Grupppe verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C₄₋₇-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R₅ substituiert sein kann, wobei in dem Cycloalkylteil eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Alkyl-N-oxido-imino- oder R₉N-Gruppe ersetzt ist, wobei R₅ und R₉ wie eingangs definiert sind,

- 185 -

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C_5 - C_7 -Cycloalkyl- oder C_5 - C_7 -Cycloalkylalkylgruppe, in denen jeweils eine Methylengruppe im Cycloalkylteil durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclopentyl- oder Cyclopentylalkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im Cyclopentylteil durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch den Rest R5, der wie eingangs definiert ist, substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclohexyl-, Cyclohexylalkyl-, Cycloheptyl- oder Cycloheptyl- alkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im Cyclo- alkylteil durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Kohlenstoffatome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch den Rest R5, der wie eingangs definiert ist, substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 3-Cyclohexen-1-yl- oder 3-Cyclohexen-1-yl-alkylgruppe, in denen

- 186 -

im Cyclohexenylteil zwei Wasserstoffatome in 2,5-Stellung durch eine $n-C_{1-3}$ -Alkylenbrücke ersetzt sind,

eine 3-Chinuclidinyl-, 4-Chinuclidinyl-, 2-Chinuclidinylalkyl-, 3-Chinuclidinyl-alkyl-, 4-Chinuclidinyl-alkyl-, Azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl-, Azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl-alkyloder Adamantylgruppe, oder

 ${\tt R}_{10}$ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und ${\tt R}_{11}$ eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Cyanogruppe darstellen, bedeuten,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R_{12} monosubstituiert, durch R_{13} mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_{12} monosubstituiert und zusätzlich durch R_{13} mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

R₁₂ eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkyl-sulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylamino-, Dialkyl-amino-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, N-Alkyl-(hydroxy-C₂₋₄-alkyl)-amino-, Bis-(hydroxy-C₂₋₄-alkyl) amino-, Phenylalkylcarbonyl-amino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylamino-sulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, (R8NR7)-CO-NR6- oder (R8NR7)-

 SO_2-NR_6 -Gruppe, wobei R_6 , R_7 und R_8 wie eingangs definiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder eine RgN-Gruppe ersetzt sein kann, wobei Rg wie eingangs definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, und

R₁₃ eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellen, wobei zwei Reste R₁₃, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

2. Pyrimido[5,4-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 mit der Maßgabe, daß, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den im Anspruch 1 erwähnten Alkylen- oder Cycloalkylenteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

- 188 -

__

3. Pyrimido[5,4-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

 R_{b} eine durch die Reste R_{1} bis R_{3} substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-6} -Alkyl-, Hydroxy- oder C_{1-6} -Alkoxygruppe,

eine C3-6-Cycloalkyl- oder C5-6-Cycloalkoxygruppe,

eine C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{3-5} -Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{2-5} -Alkinyl- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl-, Aralkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C_{2-4} -Alkyl- oder C_{2-4} -Alkoxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, C₃₋₆-Cycloalkylamino-, N-Alkyl-C₃₋₆-cycloalkylamino-, Arylamino-, N-Alkyl-arylamino-, Aralkylamino- oder N-Alkyl-aralkylamino-gruppe,

eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein können,

eine (Alkylenimino) carbonyl- oder (Alkylenimino) sulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkyl-sulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonyl-amino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-aral-kyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aral-akylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-, Aralkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-arylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkyl-aminocarbonyl-, N-Hydroxy-aminocarbonyl-, N-Hydroxy-alkyl-aminocarbonyl-, N-Alkoxy-aminocarbonyl-, N-Alkoxy-alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Azido-, N-Cyano-amino- oder N-Cyano-alkyl-aminogruppe,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, N-Alkyl-arylaminosulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl- oder N-Alkyl-aralkylaminosulfonylgruppe,

eine Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O,O'-Dialkyl-phosphono-oder O,O'-Diaralkyl-phosphonogruppe,

eine durch R4 substituierte Alkyl- oder Alkoxygruppe, wobei

- 190 -

R4 eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Carbfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe oder

eine (Alkylenimino) carbonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellt,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dial-kylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino- oder Cyanogruppe und

 R_3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl- oder Alkoxygruppe oder

 R_2 zusammen mit R_3 , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Methylendioxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte $n-C_3-6$ -Alkylengruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyangruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder

 R_a zusammen mit R_1 , sofern R_1 in o-Stellung zu dem durch R_a substituierten Stickstoffatom steht, auch eine $n-C_{2-3}$ -Alkylengruppe darstellen, und

R_C ein Wasserstoff- oder Chloratom,

eine Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Mercapto-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe,

eine Hydroxy-, Aryloxy- oder Aralkoxygruppe,

eine C_{1-6} -Alkoxygruppe, die durch eine Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine C2-6-Alkoxygruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Hydroxy-C2-4-alkylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder Alkoxycarbonyl-aminogruppe, durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkyl-gruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Carbonyl-, Imino-, Alkyl-imino-, Alkylcarbonyl-imino-, Alkoxycarbonyl-imino-, Alkylsulfonyl-imino-, Formyl-imino-, Dialkylaminocarbonyl-imino-, Aryl-imino-oder Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, substituiert ist,

eine durch zwei Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierte C_{3-6} -Alkoxygruppe,

eine durch eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituierte Alkoxygruppe, wobei der Cycloalkylteil jeweils durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann und wobei in den vorstehend
erwähnten C₄₋₇-Cycloalkylteilen jeweils eine Methylengruppe
durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino-, N-Alkyl-imino-,
N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkoxycarbonyl-imino- oder
N-Aryl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl-, Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylamino-carbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy- C_{2-4} -alkylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder Alkoxycarbonylaminogruppe substituierte C_{4-7} -Cycloalkoxygruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe, wobei in der vorstehend erwähnten Cyclopentyloxygruppe jeweils eine Methylengruppe in 3-Stellung, in den vorstehend erwähnten C₆₋₇-Cycloalkoxygruppen jeweils eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Imino-, Alkyl-imino-, Alkylcar-bonyl-imino-, Alkoxycarbonyl-imino-, Alkylsulfonyl-imino-, Aryl-imino- oder Aralkyl-iminogruppe ersetzt ist,

eine C_{3-6} -Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{3-6} -Alkinyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Arylgruppe substituierte 4- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest R₅ substituiert sein kann, wobei

R₅ eine Aryl-, Aralkyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, Cyano-, Piperazinocarbonyl-, 4-Alkyl-piperazinocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkyl-amino-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, N-Alkyl-hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, Di (hydroxy-C₂₋₄-alkyl) amino-, Formylamino-, Cyanamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Alkoxycarbonyl-

alkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Pyrrolidinocarbonylalkyl-, Piperidinocarbonylalkyl-, Morpholinocarbonylalkyl-, Piperazinocarbonylalkyl-, 4-Alkyl-piperazinocarbonylalkyl-, Cyanoalkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aryloxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Alkylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylcarbonylaminoalkyl-, Alkylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylsulfonylaminoalkyl-, Arylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkyl-arylcarbonylaminoalkyl-, Arylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkyl-arylsulfonylaminoalkyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Alkylsulfenylalkyl-, Alkylsulfinylalkyl-, Alkylsulfonylalkyl-, Arylsulfenylalkyl-, Arylsulfinylalkyl-, Arylsulfonylalkyl-, Carboxyalkoxy-, Alkoxycarbonylalkoxy-, Aminocarbonylalkoxy-, Alkylaminocarbonylalkoxy-, Dialkylaminocarbonylalkoxy-, Pyrrolidinocarbonylalkoxy-, Piperidinocarbonylalkoxy-, Morpholinocarbonylalkoxygruppe oder eine (RgNR7)-CO-NR6-Gruppe, wobei

 R_6 , R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder R_6 und R_7 zusammen eine $n-C_{2-3}$ -Alkylengruppe und R_8 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder eine Hydroxymethylgruppe substituierte Pyrrolidino-, Pipe-ridino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-Alkylpiperazino- oder 4-Alkylcarbonylpiperazinogruppe, wobei im heterocyclischen Teil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils eine oder zwei der zu den Stickstoffatomen benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

oder R_C eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte 6- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest R_5 substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch

- 194 -

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Oxido-N-alkylimino- oder RgN-Gruppe ersetzt ist, wobei

Rg ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy-C2-4-alkyl-, Alkoxy-C2-4-alkyl-, Hydroxy-C2-4-alkoxy-C2-4-alkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylamino-carbonylalkyl-, Amino-C2-4-alkyl-, Alkylamino-C2-4-alkyl-, Eormyl-, Alylamino-C2-4-alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Formyl-, Alkylamino-C2-4-alkyl-, Arylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylcarbonyl-, Aralkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfonyl-, Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkyl-aminocarbonylgruppe darstellt,

oder R_C eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidinyl- oder 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasser-

stoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine -O-CH $_2$ CH $_2$ -O- oder -O-CH $_2$ CH $_2$ -O-Gruppe ersetzt sind,

eine 1-Piperidinyl- oder 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen zwei Wasserstoffatome in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine -O-CH₂CH₂-O- oder -O-CH₂CH₂-O-Gruppe ersetzt sind,

eine 2-Isoindolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl- oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl-Gruppe, wobei der Benzoteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Trifluormethyl-gruppe oder durch eine oder zwei Alkyl- oder Alkoxygruppen substituiert sein kann, oder

eine (R₁₀NR₁₁)-Gruppe darstellt, in der

 R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-8} -Alkylgruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann,

R₁₁ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₁₀-Alkylgruppe, die durch eine Aryl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Formylamino-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, durch eine Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, pipe

durch eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder R_9N -Gruppe ersetzt sein kann, wobei R_9 wie eingangs definiert ist,

durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder 4-Alkylpiperazinogruppe, wobei jeweils eine oder zwei der zu den Stickstoffatomen benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sind,

durch eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-alkoxycarbonylaminogruppe, durch eine (R₈NR₇)-CO-NR₆-Gruppe, wobei R₆ bis R₈ wie eingangs definiert sind, durch eine Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe oder durch eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Imino- oder Alkyliminogruppe ersetzt ist, substituiert sein kann,

eine durch ein Chloratom oder ein bis drei Fluoratome substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe,

eine durch eine 1,4,7,10-Tetraoxacyclododecyl-, 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecyl- oder eine 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine durch 2 bis 5 Hydroxygruppen substituierte C_{3-10} -Alkylgruppe,

eine durch eine Hydroxy- und zusätzlich durch eine Arylgruppe substituierte C_{2-6} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy- und zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituierte C_{3-6} -Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei der Vinyl- oder Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{2-4} -Alkylgruppe, die durch eine C_{2-4} -Alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω -Position durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine Arylgruppe,

eine Cyclopropylgruppe, die durch 1 oder 2 Alkylgruppen, durch eine Aryl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkyl-aminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-oder 4-Alkyl-piperazinocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C_{4-7} -Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R_5 substituiert sein kann, wobei R_5 wie eingangs definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch eine N,N-Dialkyl-N-oxido-aminogruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkenylgruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der $(R_{11}NR_{10})$ -Grupppe verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C5-7-Cycloalkylgruppe, wobei in dem Cycloalkylteil jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch

- 198 -

eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Alkyl-N-oxido-imino- oder R_9N -Gruppe ersetzt ist, wobei R_9 wie eingangs definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in denen jeweils eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C_{4-7} -Cycloalkylmethylgruppe, die im Cycloalkylteil zusätzlich durch R_5 substituiert ist, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclopentyl- oder Cyclopentylalkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im Cyclopentylteil durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatome befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclohexyl-, Cyclohexylalkyl-, Cycloheptyl- oder Cycloheptyl- alkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im Cyclo- alkylteil durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatome hefinden, die durch zwei Kohlenstoffatome getrennt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 5-Norbornen-2-yl- oder 5-Norbornen-2-yl-alkylgruppe,

eine 3-Chinuclidinyl-, 4-Chinuclidinyl-, 3-Chinuclidinyl-al-kyl-, 4-Chinuclidinyl-alkyl-, Azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl-, Azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl-alkyl- oder Adamantylgruppe, oder

 R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R_{11} eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe darstellen,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R_{12} monosubstituiert, durch R_{13} mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_{12} monosubstituiert und zusätzlich durch R_{13} mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

R₁₂ eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkyl-sulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, N-Alkyl-hydroxy-C₂₋₄-alkylamino-, Di (hydroxy-C₂₋₄-alkyl) amino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonyl-amino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonyl-amino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkyl-carbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkyl-sulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkylen-

iminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder eine R_9N -Gruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch jeweils eine Carbonylgruppe ersetzt sind,

eine (R_8NR_7) -CO-NR $_6$ -Gruppe, wobei R_6 bis R_8 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R₁₃ eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellen, wobei zwei Reste R₁₃ sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten sowie, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- oder Cycloalkylenteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann.

4. Pyrimido[5,4-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

Ra ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

 R_{b} eine durch die Reste R_{1} bis R_{3} substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkoxygruppe,

eine in 2-Stellung durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenoxy-gruppe substituierte Ethoxygruppe,

eine C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{3-5} -Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{2-5} -Alkinyl- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine Phenyl-, Phenoxy-, Phenylalkyl-, Phenylalkoxy-, Alkoxyal-kyl-, Phenoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Cyanoalkyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-, Alkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkyl-aminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder Cyanogruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxy-gruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcar-

- 202 -

bonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe,

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Alkylgruppe, oder

 R_2 zusammen mit R_3 , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy- oder $n-C_{3-6}-Al-kylengruppe$ oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chloroder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe darstellen, bedeuten, und

 $R_{\rm C}$ ein Wasserstoff- oder Chloratom,

eine Alkyl-, Phenyl-, Mercapto-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyloder Alkylsulfonylgruppe,

eine Hydroxy-, Phenoxy- oder Phenyl- C_{1-2} -alkoxygruppe,

eine Alkoxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkoxygruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, (2-Hydroxyethyl)amino-, Dialkylamino-, Morpholino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Acetyl-1-piperazinyl-, 4-Methylsulfonyl-1-piperazinyl-, 4-Methoxycarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Formyl-1-piperazinyl- oder 4-Dimethylamino-carbonyl-1-piperazinylgruppe substituiert ist.

eine C_{3-4} -Alkoxygruppe, die durch zwei Hydroxygruppen substituiert ist

eine C_{1-2} -Alkoxygruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte C_{3-7} -Cycloalkylgruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten C_{4-6} -Cycloalkylgruppen jeweils eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Dialkylamino-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylamino-carbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder Alkoxycarbonylaminogruppe substituierte C_{4-6} -Cycloalkoxygruppe,

eine Cyclopentyloxygruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Alkyliminogruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexyloxygruppe, in der die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Alkylimino-, Alkylcarbonyl-imino-, Alkoxycarbonyl-imino- oder Alkylsulfonyl-iminogruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Allyloxy- oder Propargyloxygruppe,

eine 1-Azetidinylgruppe,

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, die durch 1 bis 2 Alkylgruppen, durch eine Phenyl-, Carboxy-, Hydroxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder 4-Alkyl-piperazinocarbonyl-Gruppe oder in 3-Stellung auch durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Alk-oxycarbonylamino-, Formylamino-, Cyanamino-, Alkylsulfonyl-amino-, Dialkylaminocarbonylamino-, N-Alkyl-dialkylamino-carbonylamino-, N-Alkyl-dialkylamino- oder Cyano-gruppe substituiert sein kann,

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält,

- 204 -

wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind,

eine 1-Piperidinylgruppe, die durch 1 bis 4 Alkylgruppen, durch eine Phenyl-, Hydroxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder 4-Alkyl-piperazinocarbonyl-Gruppe oder in 3-oder 4-Stellung auch durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, Formylamino-, Cyanamino-, Alkylsulfonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, N-Alkyl-dialkylaminocarbonylamino-oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine 1-Piperidinylgruppe, die durch 1 bis 2 Alkylgruppen oder eine Phenylgruppe und zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

eine 1-Piperidinylgruppe, in der in 3-Stellung oder in 4-Stellung zwei Wasserstoffatome durch eine -O-CH $_2$ CH $_2$ -O- oder -O-CH $_2$ CH $_2$ -O-Gruppe ersetzt sind,

eine 1-Piperidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält,

wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidinylgruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, Alkyl-imino-, Hydroxy-C2-4-alkyl-imino-, Alkoxy-C2-4-alkyl-imino-, Aminocarbonylalkyl-imino-, Alkylaminocarbonylalkyl-imino-, Dialkylaminocarbonylalkyl-imino-, Alkylamino-C2-4-alkyl-imino-, Alkylamino-C2-4-alkyl-imino-, Dialkylamino-C2-4-alkyl-imino-, Hydroxy-C2-4-alkyl-imino-, Phenyl-imino-, Phenyl-imino-, Alkylcarbonyl-imino-, Alkylsulfonyl-imino-, Phenylcarbonyl-imino-, Phenylsul-fonyl-imino- oder N-Oxido-N-alkyl-imino-Gruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 1-Azacyclohept-1-yl-Gruppe, in der jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Phenyl-imino-, N-Phenylalkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Phenylcarbonyl-imino- oder N-Phenylsulfonyl-imino-Gruppe ersetzt sein kann oder zwei Wasserstoffatome in 3,6-Stellung durch eine -CH₂CH₂-Gruppe ersetzt sein können,

eine 2-Isoindolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl- oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl-Gruppe, die jeweils im Benzoteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Trifluormethyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein können, oder

eine (R₁₀NR₁₁)-Gruppe darstellen, in der

 R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann, und

R₁₁ ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-8} -Alkylgruppe, die durch eine Phenyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (2-Hydroxyethyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 1-Piperazinylcarbonyl-, 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonyl-, Amino-, Formylamino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 2-0xo-1-pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 2-Oxo-1-piperidinyl-, Morpholino-, 1-Piperazinyl-, 4-Alkyl-1-piperazinyl-, 4-Alkylcarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Alkylsulfonyl-1-piperazinyl-, 4-Alkoxycarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Cyano-1-piperazinyl-, 4-Formyl-1-piperazinyl-, 4-Aminocarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Alkylaminocarbonyl-1-piperazinyl- oder 4-Dialkylaminocarbonyl-1-piperazinyl- oder eine (R₈NR₇)-CO-NR₆-Gruppe substituiert sein kann, wobei

 R_6 und R_7 zusammen eine $n\text{-}C_{2-3}\text{-}\text{Alkylenbrücke}$ und R_8 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

eine durch eine 1,4,7,10-Tetraoxacyclododecyl-, 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecyl- oder eine 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine 2,2,2-Trifluorethylgruppe,

eine durch 2 bis 5 Hydroxygruppen substituierte C_{3-10} -Al-kylgruppe,

eine durch eine Hydroxy- und zusätzlich durch eine Aminogruppe substituierte C_{3-5} -Alkylgruppe,

eine durch eine Phenylgruppe und zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei der Vinyl- oder Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{2-4} -Alkylgruppe, die durch eine C_{2-4} -Alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω -Position durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine Phenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die durch eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, (2-Hydroxyethyl)amino-, Di-(2-hydroxyethyl)amino-, Di-(2-hydroxyethyl)amino-, N-Alkyl-2-(hydroxyethyl)amino-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder durch eine (R₈NR₇)-CO-NR₆-Gruppe substituiert ist, wobei R₆ bis R₈ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenylgruppe, die durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, 2-0xo-pyrrolidino-, 2-0xo-piperidino-, Morpholino-, 1-Pipera-zinyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinyl-Gruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Teile am Kohlenstoffgerüst jeweils durch 1 oder 2 Alkylgruppen oder durch eine Hydroxyalkylgruppe substituiert sein können,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch 1 oder 2 Alkylgruppen, durch eine Phenyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder 4-Alkyl-piperazinocarbonylgruppe substituiert sein kann,

- 208 -

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte C5-7-Cycloalkylgruppe, die durch eine Hydroxymethyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 2-Hydroxyethylamino-, Di-(2-hydroxyethyl)amino-, N-Alkyl-2-hydroxyethylamino-, N,N-Dialkyl-N-oxido-amino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsul-fonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonyl-amino-, Phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino- oder durch eine (R8NR7)-CO-NR6-Gruppe substituiert ist, wobei R6 bis R8 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino-, Morpholino-, 1-Piperazinyl-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-Alkylcarbonyl-1-piperazinyl-Gruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Teile am Kohlenstoffgerüst jeweils durch 1 oder 2 Alkylgruppen oder durch eine Hydroxymethylgruppe substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkenylgruppe, wobei der Vinylteil nicht an das Stickstoffatom der $(R_{11}NR_{10})$ -Gruppe gebunden sein kann,

eine Tetrahydrofurfurylgruppe,

eine Cyclopentylgruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch ein Sauerstoffatom, eine Imino-, Alkylimino-, Alkylcarbo-nylimino-, Formylimino-, Aminocarbonylimino-, Alkylaminocarbonylimino-, Alkoxycarbonylimino-, Alkylsulfonylimino-, Dialkylaminocarbonylimino- oder Cyaniminogruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexylgruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch eine Imino-, Alkyl-imino-, Alkylcarbonyl-imino-, Alkoxycarbonyl-imino- oder Alkylsulfonyl-imino-Gruppe ersetzt ist, eine Cyclohexylgruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, eine Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Phenyl-imino-, N-Phenyl-imino-, N-Phenyl-imino-, N-Alkyl-carbonyl-imino-, N-Phenylcarbonyl-imino-, N-Alkoxycarbonyl-imino-, N-Cyan-imino-, N-Aminocarbonyl-imino-, N-Alkylamino-carbonyl-imino-, N,N-Dialkylaminocarbonyl-imino-, N-Alkyl-N-oxido-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino- oder N-Phenylsulfonyl-imino-Gruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexylgruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Methylgruppen substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, die durch eine Carboxyalkoxy-, Alkoxycarbonylalkoxy-, Aminocarbonylalkoxy-, Alkylaminocarbonylalkoxy-, Pyrrolidinocarbonylalkoxy-, Piperidinocarbonylalkoxy-, Morpholinocarbonylalkoxy-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Pyrrolidinocarbonylalkyl-, Piperidinocarbonylalkyl-oder Morpholinocarbonylalkylgruppe substituiert ist,

eine Cyclohexylmethylgruppe, wobei der Cyclohexylteil durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Alkoxycarbonyl- oder Hydroxymethylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylgruppe, in denen jeweils im Cyclohexylteil zwei Wasserstoffatome durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlen-

WO 96/07657

- 210 -

stoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind, oder 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Kohlenstoffatome getrennt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte 5-Norbornen-2-yl- oder 5-Norbornen-2-yl-methylgruppe,

eine 3-Chinuclidinyl-, 4-Chinuclidinyl- oder Adamantylgruppe bedeuten, oder

 ${\bf R}_{10}$ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und ${\bf R}_{11}$ eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze,

wobei die vorstehend erwähnten Phenylreste jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Nitro-, Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Hydroxygruppe substituiert sein können und, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten sowie, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- oder Cycloalkylenteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann.

5. Pyrimido[5,4-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

 R_b eine 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-6-naphthyl- oder 5-Indanylgruppe oder eine durch die Reste R_1 bis R_3 substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{5-6} -Cycloalkoxy-, Cyano-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Ethinyl-oder Nitrogruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxy-gruppe,

 R_2 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Amino-, C_{1-2} -Alkylamino-, Di- C_{1-2} -alkylamino-, C_{1-2} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-2} -Alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino- oder Trifluormethylgruppe,

 $\ensuremath{\mathtt{R}}_3$ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe und

 ${\tt R}_{\tt C}$ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, 4-Methoxyphenyl-, Methylsulfenyl-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonyl-gruppe,

eine Hydroxygruppe,

eine C₁₋₄-Alkoxygruppe,

eine Ethoxygruppe, die in 2-Stellung durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Morpholino- oder (2-Hydroxyethyl)aminogruppe substituiert ist,

eine 2-Propyloxygruppe, die in 1-Stellung durch eine Methoxyoder Dimethylaminogruppe substituiert ist,

eine Methoxygruppe, die durch eine 2-Tetrahydrofuryl-, 2-Tetrahydropyranyl- oder 3-Methyl-3-oxetanylgruppe substituiert ist,

- 212 -

eine Cyclobutyloxygruppe,

eine gegebenenfalls in 3-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituierte Cyclopentyloxygruppe,

eine Cyclopentyloxygruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Methyl-iminogruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexyloxygruppe, die in 2-,3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe oder in 4-Stellung auch durch eine Di-(C₁₋₂-alkyl)amino-, Methoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Di-methylaminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Aminocarbonyl-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, Methoxycarbonylamino-oder tert.Butyloxycarbonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Cyclohexyloxygruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch eine Methyl-iminogruppe oder die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine Methyl-imino-, Acetyl-imino-, tert.Butyloxycarbonyl-imino-, Methoxycarbonyl-imino- oder Methylsulfonyl-iminogruppe ersetzt ist,

eine Allyloxygruppe,

eine 1-Azetidinylgruppe,

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen, durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl- oder $Di-(C_{1-2})$ -alkylaminocarbonylgruppe oder in 3-Stellung durch eine Amino-, C_{1-2} -Alkylamino-, $Di-(C_{1-2}$ -alkyl)amino-, C_{1-2} -Alkoxycarbonylamino-, C_{1-2} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-2} -Alkylsulfonylamino-, Cyanamino-, Formylamino- oder Dimethylaminocarbonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine 1-Pyrrolidinylgruppe, in der in 3-Stellung zwei Wasserstoffatome durch eine $n-C_{4-5}$ -Alkylenbrücke ersetzt sind,

eine 1-Piperidinylgruppe, die durch 1 bis 4 Methylgruppen, durch eine Phenyl-, Hydroxy- C_{1-2} -alkyl-, Carboxy-, C_{1-2} -Alk-oxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-, Di- (C_{1-2}) -alkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl- oder Morpholinocarbonylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C_{1-2} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-2} -Alkylamino-, Di- (C_{1-2}) -Alkylamino-, C_{1-2} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-2} -Alkoxycarbonylamino-, Formylamino-, Cyanamino-, Di- $(C_{1-2}$ -alkyl) aminocarbonylamino-, C_{1-2} -Alkylsulfonylamino- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine 1-Piperidinylgruppe, in der in 3-Stellung oder in 4-Stellung zwei Wasserstoffatome durch eine $n-C_{4-5}$ -Alkylenbrücke oder durch eine $-O-CH_2CH_2-O-Brücke$ ersetzt sind,

eine 1-Piperidinylgruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen oder eine Phenylgruppe und zusätzlich in 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

eine l-Piperidinylgruppe, in der in 2,5-Stellung zwei Wasserstoffatome durch eine - CH_2 - oder - CH_2CH_2 -Brücke ersetzt sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Methylgruppen substituierte 1-Piperidinylgruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, C₁₋₂-Alkyl-imino-, (2-Hydroxy-ethyl)-imino-, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl-imino-, (2-Aminoethyl)-imino-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylmethyl-imino-, N-Oxido-N-C₁₋₂-alkylimino-, Phenyl-imino-, Benzyl-imino-, Acetyl-imino- oder Methansulfonyl-iminogruppe ersetzt ist,

eine 1-Azacyclohept-1-yl-Gruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 3,6-Stellung durch eine - $\mathrm{CH_2CH_2}$ -Gruppe ersetzt sein können,

- 214 -

eine 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl- oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl-Gruppe oder

eine $(R_{10}NR_{11})$ -Gruppe darstellen, in der

 ${\bf R}_{10}$ ein Wasserstoffatom, eine ${\bf C}_{1-4}$ -Alkylgruppe oder eine 2-Hydroxyethylgruppe und

R₁₁ ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-methyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte C_{3-6} -Cycloalkyl-, Allyl- oder Propargylgruppe,

eine Phenylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Methylgruppe oder in 4-Stellung durch eine N-C₁₋₂-Alkyl-C₁₋₂-alkylcarbonyl-amino-, N-C₁₋₂-Alkyl-(2-hydroxyethyl)amino-, Di-(2-hydroxyethyl)amino-, 1-Pyrrolidinyl-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, 2-Hydroxymethyl-1-pyrrolidinyl-, 2-Oxo-1-imidazolidinyl-, 3-Methyl-2-oxo-1-imidazolidinyl- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Carboxy-, C_{1-2} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-, Di- C_{1-2} -alkylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Morpholinocarbonylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Ethylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₂-Alk-oxy-, Amino-, C₁₋₂-Alkylamino-, Di-C₁₋₂-alkylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, Morpholino-, 1-Piperazinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Acetyl-1-piperazinyl-, 4-Aminocarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Dimethylaminocarbonyl-1-piperazinyl-, 4-Methylaminocarbonyl-1-pipera-

zinyl-, 4-Methoxycarbonyl-1-piperazinyl-oder 4-Cyano-1-piperazinylgruppe substituiert ist,

eine 2-Hydroxyethylgruppe, die im Ethylteil durch eine Phenyl-, 3-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 4-Nitrophenyl- oder Benzyl-gruppe substituiert ist, wobei der Ethylteil der vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich durch eine Methyl-, Hydroxymethyl-oder Methoxymethylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine 1,4,7,10-Tetraoxacyclododecyl-, 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecyl- oder eine 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine 2,2,2-Trifluorethylgruppe,

eine in 3-Stellung durch eine Hydroxy-, Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Formylamino, Methoxycarbonylamino-, Morpholino- oder 2-Oxo-l-pyrrolidinylgruppe substituierte Propylgruppe,

eine in 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituierte Butylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich in 3-Stellung durch eine Methylgruppe substituierte 3-Butylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich in 3-Stellung durch eine Methylgruppe substituierte 2-Butylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich in 4-Stellung durch eine Methylgruppe substituierte 4-Pentylgruppe,

eine 2,3-Dihydroxypropyl-, 3-Amino-2-hydroxy-propyl-, Tris-(3-hydroxypropyl)methyl-, 1,3-Dihydroxy-2-propyl-, 1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-propyl- oder Tris-(hydroxymethyl)methylgruppe,

eine 2-Propylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Hydroxymethyl-, C_{1-2} -Alkoxymethyl-, Carboxy-, C_{1-2} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N- C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di- C_{1-2} -alkylaminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-oder (2-Hydroxyethyl)aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine 4-Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofurfuryl-, 1-Desoxy-1-D-sorbityl- oder 2-(2-Hydroxyethyloxy)ethylgruppe,

eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxygruppe oder in 1-Stellung durch eine Hydroxymethylgruppe substituierte Cyclopentylgruppe,

eine in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxymethyl-, Hydroxy-, C_{1-2} -Alkoxy-, $(C_{1-4}$ -Alkoxy) carbonylamino-, Amino-, C_{1-2} -Alkylamino-, Di- C_{1-2} -alkylamino-, Carboxy-, C_{1-2} -Alk-oxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-, C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-, N-Oxido-di- C_{1-2} -alkylamino-, Pyrrolidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, C_{1-2} -Alkylcarbonyl-amino- oder C_{1-2} -Alkylsulfonylaminogruppe substituierte Cyclohexylgruppe, die zusätzlich durch eine Methylgruppe substituiert sein kann,

eine Cyclohexylgruppe, die in 4-Stellung durch eine 1-Pyrrolidinyl-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, 2-Hydroxymethyl-1-pyrrolidinyl-, N-C1-2-Alkyl-(2-hydroxyethyl)amino-, Di-(2-hydroxyethyl)amino-, N-C1-2-Alkyl-C1-2-alkylcarbonylamino-, Morpholino-, 2-Oxo-1-imidazolidinyl-, 3-Methyl-2-oxo-1-imidazolidinyl-, Carboxy-C1-2-alkyl-, Carboxy-C1-2-alkoxy-, C1-2-Alkoxycarbonyl-C1-2-alkyl-, C1-2-Alkoxycarbonyl-C1-2-alkoxy-, Aminocarbonyl-C1-2-alkyl-, Aminocarbonyl-C1-2-alkoxy-, C1-2-Alkylamino-carbonyl-C1-2-alkyl-, C1-2-Alkylaminocarbonyl-C1-2-alkyl-, Di-C1-2-alkyl-, Di-C1-2-alkyl-, Di-C1-2-alkyl-, Pyrrolidinocarbonyl-C1-2-alkoxy-, Pyrrolidinocarbonyl-C1-2-alkyl-, Morpholinocarbonyl-C1-2-alkoxy-, Piperidinocarbonyl-C1-2-alkyl-, Morpholinocarbonyl-C1-2-alkoxy-, Piperidinocarbonyl-C1-2-alkyl-oder Piperidinocarbonyl-C1-2-alkoxy-, Piperidinocarbonyl-C1-2-alkyl-oder Piperidinocarbonyl-C1-2-alkoxy-, Piperidinocarbonyl-C1-2-alkyl-

eine Cyclohexylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 4-Stellung durch eine Oxo-Gruppe oder eine $n-C_{4-5}$ -Alkylenbrücke ersetzt sind,

eine Cyclohexylgruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch eine Imino-, C_{1-2} -Alkyl-imino-, Phenyl- C_{1-2} -alkyl-imino-, N-Methyl-N-oxido-imino-, Formyl-imino-, C_{1-2} -Alkylcarbonyl-imino-, C_{1-2} -Alkylsulfonyl-imino-, C_{1-2} -Alkoxycarbonyl-imino-, Cyan-imino-, Aminocarbonyl-imino-, C_{1-2} -Alkylaminocarbonyl-imino- oder N,N-Di- C_{1-2} -alkylaminocarbonyliminogruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexylgruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch eine Imino-, C_{1-2} -Alkyl-imino-, C_{1-2} -Alkylcarbonyl-imino-, C_{1-2} -Alkylsulfonyl-imino- oder C_{1-2} -Alkoxycarbonyl-imino-nogruppe ersetzt ist,

eine Cyclopentylgruppe, in der die Methylengruppe in 3-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder eine Imino-, C_{1-2} -Alkyl-imino-, Formyl-imino-, C_{1-2} -Alkylcarbonyl-imino-, C_{1-2} -Alkylsulfonyl-imino-, C_{1-2} -Alkoxycarbonyl-imino-, Cyan-imino- oder N,N-Di- C_{1-2} -alkylaminocarbonyliminogruppe ersetzt ist,

eine Cyclohexylmethylgruppe, wobei der Cyclohexylteil in 4-Stellung durch eine Carboxy-, C_{1-2} -Alkoxycarbonyl-, $N, N-Di-C_{1-2}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Morpholinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Norbornan-2-yl-, Norbornan-2-yl-methyl-, 5-Norbornen-2-yl-methyl-, Bornyl-, 3-Chinuclidinyl- oder Adamantylgruppe oder

 ${\tt R}_{10}$ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und ${\tt R}_{11}$ eine Hydroxy- oder Methoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

6. Pyrimido[5,4-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

 $R_{\rm b}$ eine 2-Naphthyl- oder 5-Indanylgruppe oder eine durch die Reste $R_{\rm 1}$ bis $R_{\rm 3}$ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Trifluormethyl-, Ethinyl-, Methoxy-, Cyclopropyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Ethoxycar-bonyl- oder Nitrogruppe,

 ${\sf R}_2$ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Amino-, Methyl- oder Trifluormethylgruppe und

R₃ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom darstellen, und

 R_C ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Butyloxy-, Cyclopentyloxy-, 2-[(2-Hydroxyethyl)amino]-ethoxy-, Methylsulfenyl-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe,

eine 1-Azetidinyl- oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe,

eine durch eine Hydroxymethylgruppe substituierte 1-Piperidinylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1-Piperidinylgruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, Methyl-imino-, N-Oxido-N-methyl-imino-, 2-Propylaminocarbonyl-methyl-imino-, Phenyl-imino-, Benzyl-imino-, Acetyl-imino- oder Methylsulfonyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine in 3-Stellung durch eine Hydroxy- oder Diethylaminocarbonylgruppe oder in 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Amino-, Acetylamino-, Methoxycarbonylamino-, Formylamino-, Cyanamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, Methylsulfonylaminooder Phenylgruppe substituierte 1-Piperidinylgruppe,

eine 4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidinylgruppe,

eine 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl- oder 2,3,4,5-Tetra-hydro-1H-3-benzazepin-3-yl-Gruppe,

eine 1-Piperidinylgruppe, in der in 4-Stellung zwei Wasserstoffatome durch eine -OCH₂CH₂-O-Brücke ersetzt sind,

eine 1-Azacyclohept-1-yl-Gruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 3- und 6-Stellung durch eine - CH_2 - CH_2 -Gruppe ersetzt sind, oder

eine $(R_{10}NR_{11})$ -Gruppe darstellen, in der

 R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder eine 2-Hydroxyethylgruppe und

R₁₁ ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Morpholinooder 2-(Hydroxymethyl)-1-pyrrolidinylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyclopropylmethyl-, Allyl-, Propargyl-, 2-Hydroxyethyl-, 1-Hydroxy-2-propyl-, 3-Hydroxypropyl-, 4-Hydroxybutyl-, 2-Methoxyethyl-, 1-Adamantyl-, Norbornan-2-yl-, Aminocarbonylmethyl-,

- 220 -

2-(Dimethylamino)ethyl-, 3-Chinuclidinyl-, 2,2,2-Trifluor-ethyl-, 4-Piperidinyl-, 1-Methyl-4-piperidinyl-, 1-Methyl-1-oxido-4-piperidinyl-, 1-Ethoxycarbonyl-4-piperidinyl-, 1-Benzyl-4-piperidinyl-, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl-, 4-Tetrahydro-pyranyl-, 1-Hydroxy-2-methyl-2-propyl-, 1-Methoxy-2-methyl-2-propyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)-2-propyl-, 2,3-Dihydroxy-1-propyl-, 2-(Morpholino)ethyl-, 1-Desoxy-1-D-sorbityl-, 3-(2-Oxo-1-pyrrolidinyl)-propyl-, Tris-(hydroxymethyl)methyl-, 1,3-Dihydroxy-2-propyl-, 1,3-Dihydroxy-2-methyl-2-propyl- oder Bornylgruppe,

eine 2-Hydroxyethylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Phenylgruppe und in 1-Stellung zusätzlich durch eine Methyl- oder Hydroxymethylgruppe substituiert ist,

eine Methylcyclohexyl-, 4-Carboxy-cyclohexyl-, 4-Methoxycar-bonyl-cyclohexyl-, 4-Dimethylaminocarbonyl-cyclohexyl-, 4-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-cyclohexyl-, 4-(Morpholinocarbonyl)-cyclohexyl-, 4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl-, 4-(2-Carboxy-ethyl)cyclohexyl-, 4-(tert.Butyloxycarbonylamino)-cyclohexyl-, 4-Methoxycyclohexyl-, 4-Aminocyclohexyl-, 4-(Dimethylamino)cyclohexyl-, 4-(N,N-Dimethyl-N-oxido-amino)cyclohexyl-, 4-(Acetylamino)-cyclohexyl-, 4-(Methylsulfonylamino)-cyclohexyl-, 2-Hydroxycyclohexyl-, 4-Hydroxycyclohexyl-, 4-(Hydroxymethyl)-cyclohexyl-, 4-Hydroxy-4-methyl-cyclohexyl-oder 4-Oxocyclohexylgruppe,

eine durch eine 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecyl- oder eine 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecylgruppe substituierte Methylgruppe, oder

 ${\bf R}_{10}$ eine Methylgruppe und ${\bf R}_{11}$ eine Methoxygruppe darstellen, bedeuten.

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

- 7. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2:
- (1) 4-[(3,4-Dichlorphenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclo-hexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)-amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (4) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin,
- (5) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-amino-1-piperidinyl)-pyri-mido[5,4-d]pyrimidin,
- (6) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(trans-4-aminocyclohexyl)-amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (7) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (8) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-methoxycarbonylamino-1-pi-peridinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (9) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholinocarbonyl)-cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (10) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[trans-4-(pyrrolidinocarbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

- 222 -

- (12) 4-[(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hy-droxycyclohexyl)-amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(morpholino)-ethylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (14) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-morpholino-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-methyl-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-hydroxy-2-propyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1,3-dihydroxy-2-propylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-amino-1-piperidin-yl]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (20) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (21) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-(4-formylamino-1-piperidinyl)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (22) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(1-ethoxycarbonyl-4-piperidinyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (23) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(3-chinuclidinyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-amino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-piperidinyl-amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(morpholino-carbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(pyrrolidinocarbonyl)cyclohexylamino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (28) 4-[(4-Fluorphenyl)amino)-6-(cyclopropylamino)-pyrimido-[5,4-d]pyrimidin,
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und
- (30) 4-[(3,4-Dichlorphenyl)amino]-6-(cyclopropylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin

sowie deren Salze.

- 8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
- 9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Ansprüch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, der

- 224 -

Metastasierung sowie der abnormen Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese), geeignet ist.

- 11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
- 12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$\begin{array}{c|c}
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\$$

in der

 $\rm R_{\rm C}$ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und $\rm Z_1$ eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

$$H-(R_aNR_b)$$
 , (III)

in der

 $R_{\mbox{\scriptsize a}}$ und $R_{\mbox{\scriptsize b}}$ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der $R_{\rm C}$ einen der für $R_{\rm C}$ in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom, über eine Mercapto- oder Sulfenylgruppe mit dem Pyrimido[5,4-d]pyrimidin verknüpften Reste darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

in der

 $R_{\rm a}$ und $R_{\rm b}$ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und $Z_{\rm 2}$ eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$X_1 - H$$
 , (V)

in der

 $\rm X_1$ einen der für $\rm R_C$ in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten über ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom, über eine Mercapto- oder Sulfenylgruppe mit dem Pyrimido[5,4-d]pyrimidin verknüpften Reste darstellt, umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der $R_{\rm C}$ einen der für $R_{\rm C}$ in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten über eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit dem Pyrimido- [5,4-d]pyrimidin verknüpften Reste darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

in der

 R_a und R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und X_2 einen der für R_c in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten über ein Schwefelatom mit dem Pyrimido[5,4-d]pyrimidin verknüpften Reste darstellt, oxidiert wird oder

- 226 -

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der $R_{\rm C}$ ein Wasserstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

in der

 R_{a} und R_{b} wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, Z_3 und Z_4 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Halogenatom darstellen, enthalogeniert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Imino-gruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine primäre oder sekundäre Hydroxygruppe enthält, mittels Oxidation in eine entsprechende Carbonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Ial Application No PCT/EP 95/03482

| A. CLASSI IPC 6 | FICATION OF SUBJECT MATTER C07D487/04 A61K31/505 | | |
|--|--|---|---|
| According to | o International Patent Classification (IPC) or to both national class | ification and IPC | |
| B. FIELDS | SEARCHED | | |
| Minimum de IPC 6 | ocumentation searched (classification system followed by classifica CO7D | aon symbols) | |
| Documentati | ion searched other than minimum documentation to the extent that | such documents are included in the fields sea | arched |
| Electronic da | ata hase consulted during the international search (name of data ba | se and, where practical, search terms used) | |
| C. DOCUM | ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the r | elevant passages | Relevant to claim No. |
| A | EP,A,O 167 817 (DR. KARL THOMAE (January 1986 see the whole document | GMBH) 15 | |
| Furth | er documents are listed in the conunuation of box C. | X Patent family members are listed in | annex. |
| 'A' documer consider 'E' earlier diffiling di 'I.' documer which is citation 'O' documer other m 'P' documer later thi | nt which may throw doubts on priority claim(s) or since to establish the publication date of another or other special reason (as specified) intreferring to an oral disclosure, use, exhibition or means of the intermediate of the same patent family involve an inventive step when the document is calken alone of the same patent to the claimed invention or involve an inventive step when the document is taken alone of the same of the claimed invention or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone of the same of the claimed invention or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone or considered to involve an inventive step when the document is taken alone or considered to involve an inventive step when the document is taken alone or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone or cannot be considered to involve an inventive step when the document is calken alone or cannot be considered to involve an inventive step when the document is calken alone. | | |
| | January 1996 | 15. ca. 96 | • |
| Name and m | European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Ripswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer De Jong, B | |

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inten _val Application No PCT/EP 95/03482

| Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|------------------|-------------------------|--|--|
| | DE-A- | 3423092 579869 | 02-01-86 15-12-88 |
| | AU-B- | 4396885 | 02-01-86 |
| | | | 30-08-88 22-09-93 |
| | JP-B- | 6094465 | 24-11-94 |
| | -A-9U | | 23-01-86 22-12-87 |
| | date | 15-01-86 DE-A- AU-B- AU-B- CA-A- IE-B- JP-B- | 15-01-86 DE-A- 3423092 AU-B- 579869 AU-B- 4396885 CA-A- 1241325 IE-B- 58432 JP-B- 6094465 JP-A- 61015883 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interr sales Aktenzeschen
PCT/EP 95/03482

| A. KLASS IPK 6 | SIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTÄNDES C07D487/04 A61K31/505 | | |
|---|--|---|--|
| Nach der ti | nternauonalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen | Klassilikation und der IPK | |
| B. RECHI | ERCHIERTE GEBIETE | | |
| Recherchie IPK 6 | rter Mindestprufstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssym C070 | bole) | |
| Recherchie | rte aber rucht zum Mindestprufstoff gehorende Veröffentlichungen, | sowert diese unter die recharchiesten Gelante fallen | |
| | | | |
| wantend de | er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (| Name der Datenbank und evu. verwendete Suchbegriffe) | |
| C. ALS W | ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veroffentlichung, soweit erforderlich unter Angi | ibe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch | Nr. |
| A | EP,A,O 167 817 (DR. KARL THOMAE 15.Januar 1986 siehe das ganze Dokument | GMBH) | |
| | ere Veroffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ihmen | Siehe Anhang Patentfamilie | |
| * Besondere 'A' Veroffe aber n 'E' alteres Anmei 'L' Veroffe schein andere soll od ausgef 'O' Veroffe eine B 'P' Veroffe dem b | Kategonen von angegebenen Veröffentlichungen: mülichung, die den alligemeinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzusehen ist. Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen dedatum veröffentlicht worden ist. mülichung, die geeignet ist, einen Phoritalsanspruch zweifelhaft er- en zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer ni im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden er die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ührt) mülichung, die sich auf eine mundliche Offenbarung, emutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht nütlichung, die vor dem internationalen Anmeidedatum, aber nach tanspruchten Prioritalsdatum veröffentlicht worden ist. | kann nicht als auf erfinderischer Täugkeit berühend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren a Veröffentlichungen dieser Kategone in Verbindung gebracht w diese Vertindung für einen Fachmann naheltegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derseiben Patentfamilie ist | er der der legenden Erfindung Erfindung hderen |
| Datum des / | Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts | |
| 4 | .Januar 1996 | 1 5. 01. 96 | |
| Name und F | ostanschrift der Internationale Recherchenbehörde | Bevolimachtigter Bedjensteter | |
| | Europaisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Riptwijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+ 31-70) 340-3016 | De Jong, B | |

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichtungen, die zur seiben Patentfamilie gehoren

Intern. usles Aktenzeichen
PCT/EP 95/03482

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der | Mitglied(er) der | | Datum der |
|---|------------------|--|--|--|
| | Verossentlichung | Patentfamilie | | Veröffentlichung |
| EP-A-167817 | 15-01-86 | DE-A- AU-B- AU-B- CA-A- IE-B- JP-B- JP-A- US-A- | 3423092 579869 4396885 1241325 58432 6094465 61015883 4714698 | 02-01-86 15-12-88 02-01-86 30-08-88 22-09-93 24-11-94 23-01-86 22-12-87 |

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilia)(Juli 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)